

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

THÈSE

138

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André PIOT

Né le 30 Juin 1911 à Chambéry (Savoie)

**De quelques applications
thérapeutiques
de l'Histamine**

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1938

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André PIOT

Né le 30 Juin 1911 à Chambéry (Savoie)

De quelques applications thérapeutiques de l'Histamine

Président : M. BAUDOIN, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1938

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robrt DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIA.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER.
»	CARNOT.
»	CLERC.
»	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GREGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgic.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BARIETY	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BENARD (Henri)	Pathologie médicale.	LELONG	Pathol. expérimentale
Jstin BESANÇON	Hydrologie.	LEMAIRE	Pathologie chirurgic.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pharmacologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	MM J. LEVY	Neurol. et Psychiatrie
BULLIARD	Histologie.	LEVY-VALENSI	Pathologie chirurgic.
CATHALA	Pathologie médicale.	MENEGAUX	Pathologie médicale.
CHEVALIER	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie chirurgic.
DOGNON	Physique.	MOULONGUET	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	MOUQUIN	Anat. pathologique.
FUNCK	Pathologie chirurgic.	OBEPLING	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS	Médecine légale.
GASTINEL	Bactériologie.	PIEDELIEVRE	Obstétrique.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgic.	PORTES	Ophthalmologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	RENARD	Physiologie.
GAYET	Physiologie	RICHET	Chimie biologique.
GIROUD	Histologie.	SANNIE	Pathologie chirurgic.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	SENEQUE	Pathol. expérimentale
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.	TROISIER	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.	TURPIN	Obstétrique.
HUGUENIN	Anat. pathologique.	VIGNES	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.	WILMOTH	Pathol chirurgic.
LACOMME	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Physiologie.	LEROUX	Anat. pathologique.
BUSQUET	Pathologie chirurgic.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie
CHAILLEY-BERT	Pharmacologie.	PHILIBERT	Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.	BASSET	Clinique Chirurgicale.
AUBERTIN		BROCC	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		HEITZ-BOYER	
DUVOIR		MOURE	
LIAN		QUENU	
PASTEUR-VALLERY-RADOT		SCHWARTZ	Clinique obstétricale.
SEZARY		VELTER	
		ECALLE	
		LE LORIER	
		METZGER	
		GUENIOT	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.

LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.

PHILIBERT, agrégé Microbiologie.

RUPPE Stomatologie.

WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON GRAND-PÈRE

A MON PÈRE
M. LE DOCTEUR ANTONIN PIOT

*Qui a guidé toutes mes études médicales,
Témoignage de mon affectueuse reconnais-
sance.*

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A NOS MAITRES

M. LE DOCTEUR RENÉ BÉNARD
Médecin de l'Hôpital Laennec

M. LE DOCTEUR A. TOURAINE
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Témoignage de notre très respectueuse
reconnaissance.*

AU DOCTEUR JOLTRAIN

*Nos plus vifs remerciements pour les
conseils qu'il a bien voulu nous
donner.*

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

Stage

M. LE PROFESSEUR F. RATHERY
M. LE PROFESSEUR DELBET
M. LE PROFESSEUR LAUBRY
M. LE DOCTEUR DARRÉ
M. LE PROFESSEUR LEMIERRE
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SEZARY

Externat

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ OKINCZICK
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MÉTIVET
M. LE DOCTEUR LEMELAND
M. LE DOCTEUR TOURAINÉ
M. LE DOCTEUR JACQUET
M. LE DOCTEUR R. BÉNARD.

Le Professeur Fiessinger et Gajdos ont publié des résultats très intéressants dans le traitement des urticaires.

Piquet, Stahl et Masson obtinrent des succès dans le traitement de l'Asthme.

A l'étranger, Bettmann, Laqueur, Vas, Trumpp, Burkardt en Allemagne, Deutsch, Kopits, Issekutz en Hongrie, A.-A. Bisset et Woodmansey en Angleterre, Jacchia en Italie, et tant d'autres ont consacré d'importants travaux à la question.

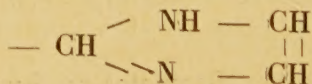
Ces travaux ont affirmé la valeur thérapeutique de l'Histamine et ont multiplié ses indications.

Cette thèse ne sera donc qu'un résumé mais nous espérons qu'elle répondra au but recherché : réunir en un même ouvrage les si nombreuses publications faites sur la question.

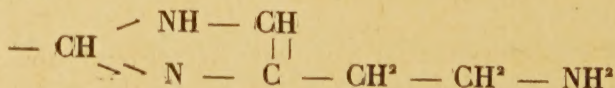
Qu'est-ce que l'Histamine ?

Avant d'étudier l'action thérapeutique de l'Histamine, il nous faut connaître ses diverses et nombreuses propriétés chimiques, physiques, pharmacodynamiques.

Découverte en 1909 par Barger et Dale dans l'ergot de seigle, chimiquement synthétisée d'abord par Windaus et Vogt, ensuite par Pyman, l'Histamine est avec l'Histidine un des principaux imidazols naturels les imidazols étant caractérisés par une chaîne fermée hétérocyclique dont la formule est :



L'Histamine ou β imidazol-éthylamine correspond à la formule :



et ne diffère de l'Histidine ou acide β imidazol α amino-propionique dont la formule est :



que par l'absence de I groupement — CO — O.

Cette décarboxylation est le processus souvent réalisé, par lequel un acide aminé, constituant de la molécule protéique, l'Histidine se transforme en une base aminée très toxique l'Histamine.

Propriétés physiques

Cette base se cristallise sous forme de lamelles incolores. Facilement soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme chaud, insoluble dans l'éther son sel le plus employé est le bichlorhydrate. Ses solutions se conservent très peu de temps à la température ordinaire, car l'activité microbienne les détruit, et elles perdent, de ce fait, leur efficacité.

Formation de l'Histamine

L'Histamine a une provenance variée. Le plus souvent elle a comme origine la décarboxylation de l'Histidine, décarboxylation qui peut avoir lieu sous l'influence de micro-organismes et en particulier de certaines bactéries comme l'ont montré Ackermann en 1910, A. Berthelot et Bertrand en 1911. De nombreux germes décarboxylants ont été décrits.

Bacillus aminophyllus (Berthelot et Bertrand).

Bacillus coli (Mellanby et Twort).

Microbes de la putréfaction.

Ce qu'il faut retenir, c'est que cette décarboxylation ne peut se produire que dans un milieu nettement acide

(Hanke et Koessler). De même Zunz prouva que l'Histidine se transformait en Histamine sous l'influence de la gangrène gazeuse et expliqua ainsi, conformément aux vues de Dale le choc traumatique.

Les auteurs allemands montrent la formation d'Histamine à partir de l'Histidine sous l'effet des rayons solaires et des rayons X (Holtz).

Best, Dale, Dudley et Thorpe ont établi récemment que l'Histamine se forme comme produit du métabolisme normal dans les tissus des animaux et végétaux supérieurs.

Ces auteurs ont décelé et dosé l'Histamine dans plusieurs organes, notamment le foie, et le poumon qui en contiendrait plus que le foie.

Tarras Wahlberg réussit à séparer 2 formes d'Histamine dans l'organisme :

- Histamine libre biologiquement inactive.
- Histamine libre biologiquement active.

Récemment, Barson et Goddum ont constaté la richesse assez grande du sang en Histamine.

La décarboxylation peut encore se produire dans l'intimité des tissus sous l'influence d'un certain degré d'acidose locale ou générale (Loeper).

Mais l'Histamine n'a pas qu'une origine endogène. Le professeur Loeper et ses élèves ont insisté sur son origine exogène à partir des aliments.

Elle peut, en effet, se produire dans certains aliments avant leur ingestion (aliments histaminophores). Mais le plus souvent, elle se produit dans l'intestin sous l'action de certains germes et en milieu acide sur des aliments riches en Histidine (aliments Histaminogènes).

L'Histamine, nous le voyons, se formant très facilement à partir des protéines contenant de l'Histidine, est probablement la cause des propriétés pharmacodynamiques de certains extraits d'organes tels l'extrait de muqueuse gastrique, l'extrait intestinal. De même, l'action hormo-

nale de certaines glandes pourrait fort bien être liée à l'Histamine qu'elles contiennent et qui en serait le constituant actif (hormones cardiaques et circulatoires, substance d'Oriel).

La peptone contient aussi très certainement de l'Histamine et le choc peptonique serait certainement un choc Histaminique.

A l'état pathologique, l'Histamine se forme dans plusieurs processus morbides, notamment dans la gangrène gazeuse (Zunz).

Les réactions cutanées déterminées par les influences extérieures sont également dues sinon à la formation, au niveau de la peau, d'Histamine, elle-même, tout au moins à la formation d'autres corps physiologiquement semblables :

— Histamine substance des auteurs allemands.

— Histamine-like substances des auteurs de langue anglaise.

Enfin, l'Histamine est libérée à titre de transmetteur chimique des incitations nerveuses ; certaines fibres du système neuro-végétatif sont histaminergiques comme l'ont montré Dale et Laidlaw alors que d'autres sont adrénalinergiques ou cholinergiques.

Mode d'élimination de l'Histamine

Que devient l'Histamine administrée ou produite dans l'organisme ? Cela n'est pas encore connu de façon précise.

Son action toxique est vite paralysée. La quantité éliminée par les urines est minime ; donc, le rein n'intervient que très peu dans cette élimination.

La grande richesse des poumons en Histamine a fait penser au rôle de cet organe.

Binet et Mlle Marquis, Tarras Wahlberg attribuent un rôle important aux poumons dans la destruction de l'Histamine.

Pour Best et Henry un ferment l'Histaminase contenu dans le rein et surtout le poumon détruirait l'Histamine.

En conclusion, il est logique d'admettre l'existence d'un ferment destructeur mais on ne sait pas quelle est sa nature et où il se produit.

CHAPITRE II

ACTION PHARMACODYNAMIQUE

La multiplicité et la diversité des effets physiologiques de l'Histamine est vraiment remarquable, et nous serons contraints de n'en donner qu'un résumé.

I. — L'action de l'Histamine sur la fibre lisse est une de ses propriétés les plus importantes.

L'Histamine excite la fibre lisse.

1° Cette excitation se manifeste au niveau de l'utérus dont l'Histamine exagère les contractions chez le chat, le lapin, le cobaye et la femme, alors qu'elle reste sans effet sur l'utérus du rat et de la souris.

2° L'Histamine excite également la fibre bronchique et peut déterminer le spasme des bronchioles, spasme qui serait d'origine parasympathique et qu'on peut empêcher par la nicotine, la caféine, l'atropine et l'adrénaline.

3° Sur l'estomac, et l'intestin l'Histamine entraîne aussi l'augmentation du péristaltisme, action se traduisant, *cliniquement* par des vomissements et par l'évacuation des matières fécales après intra-veineuse d'une dose élevée, *radiologiquement*, même après injection d'un demi mgr. d'Histamine.

4° L'Histamine provoquerait la contraction et l'évacuation de la vésicule biliaire mais divers auteurs n'ont pas constaté cette action chez l'homme et chez le chien.

5° Enfin, l'Histamine détermine la contraction de la vessie et celle de la capsule splénique.

II. — L'action de l'Histamine sur l'activité glandulaire n'est pas non plus à négliger puisque, constatant l'aug-

mentation de la sécrétion gastrique après injection d'Histamine, le Professeur Carnot et les Docteurs Libert et Koskowski ont imaginé l'épreuve de l'Histamine aujourd'hui classique en gastrologie.

Mais l'Histamine agit également, provoquant toujours une hypersecrétion, sur les glandes lacrymales, bronchiales, salivaires, intestinales et pancréatiques.

De plus, sur l'estomac l'Histamine n'agit pas seulement quantitativement ; l'injection de la Lase aminée détermine aussi une élévation de l'acidité et de la teneur en pepsine du suc gastrique.

III. — Mais l'action physiologique peut être la plus importante de l'Histamine est celle qu'elle exerce sur la circulation sanguine et plus particulièrement sur la circulation périphérique.

Cette réaction circulatoire se traduit *subjectivement*, peu après l'injection d'un demi ou d'un mgr. d'Histamine, par une sensation de chaleur généralisée plus vivement ressentie à la tête et au cou, accompagnée d'une céphalée d'intensité très variable se bornant parfois à une sensation de serrement des tempes ; *objectivement* par une rougeur intense de la face, du cou et de la partie supérieure du thorax, cette prédominance quasi-élective de la vasodilatation dans le segment céphalique méritant d'être notée.

Bale et Richards ont bien étudié cette action vasculaire de l'Histamine. Ils ont montré que si les capillaires se dilatent, les artères et artérioles se resserrent et que la dilatation des capillaires se produit avec une dose d'Histamine moindre que celle nécessaire à la contraction des artères et artérioles.

Parallèlement à la vaso-dilatation histaminique, la tension artérielle générale subit une importante modification consistant en une baisse de 2 à 3 cms en moyenne au Vaquez pour les doses de $1/4$ à $1/2$ mgr. couramment administrées. La chute porte aussi bien sur la minima que sur

la maxima. Cet abaissement parallèle des deux pressions est surtout de nature périphérique ; il découle à la fois de l'abaissement par vaso-dilatation du barrage capillaire et de l'arrêt par contraction des affluents artériels et artériolaires, ces deux actions entraînant une ischémie dans le système vasculaire périphérique.

Nombre d'auteurs ont insisté sur l'accélération du rythme cardiaque sous l'action de l'Histamine. Elle existe mais elle est toujours très modérée avec les doses employées, l'augmentation des contractions ne dépassant pas 4 à 6 après l'injection d' $1/2$ mgr.

Une conséquence de la vaso-dilatation Histaminique est la transsudation de la sérosité sanguine à travers la paroi capillaire. Cette exsudation se traduit au niveau de la peau par une boule d'œdème au point d'application. Le Professeur Loeper a bien étudié cette action exsudative et il attribue un rôle important à l'Histamine dans le mécanisme de certains œdèmes et ascites (œdèmes des cardiaques, ascite des cirrhotiques). Telle est l'action de l'Histamine sur la circulation sanguine, action qui lorsqu'elle est marquée réalise un des aspects du choc Histaminique.

Les phénomènes vaso-moteurs subjectifs et objectifs observés après l'injection surviennent en général immédiatement et atteignent d'emblée leur intensité maxima ; ils persistent une dizaine de minutes puis ils décroissent progressivement pour disparaître en 30 à 40'.

IV. — L'action cutanée ne cède en rien à la précédente quant à son importance.

L'application locale de l'Histamine, provoque une réaction caractéristique : c'est la triade réactionnelle de Lewis, bien étudiée par de nombreux auteurs et en particulier par les Professeurs Roussy et Mosinger.

Les éléments constitutifs de cette triade sont :

- a) une rougeur locale plus ou moins étendue apparaissant au lieu même de la piqûre 10 à 20" après l'injection ;
- b) une réaction érythémateuse dite réflexe encore

appelée aréole rouge de 3 à 4 cm. de diamètre, à limite irrégulière avec apparition des taches érythémateuses aberrantes ;

c) une boule d'œdème plus ou moins saillante et large apparaissant au point d'injection au bout de 2 à 3'. Cette boule d'œdème est localisée autour de l'orifice d'injection mais elle subit une extension progressive dont le maximum est généralement atteint en 5'.

A cette triade, Roussy et Mosinger ajoutent un quatrième élément, l'anémie réflexe au voisinage de l'aérole rouge, apparaissant surtout dans certaines conditions (myélites, radiculites). Cette triade s'accompagne de chaleur locale et souvent d'un léger prurit mais celui-ci peut manquer même chez les allergiques.

Cette réaction cutanée atteint en quelques secondes son intensité maxima puis décroît rapidement et disparaît en 30 à 40', la sensation de chaleur locale persistant plus longtemps. Les éléments de la triade peuvent subir des modifications physiologiques, pathologiques ou expérimentales.

— *Physiologiquement*. La triade serait plus nette chez les blonds que chez les bruns, chez l'adulte que chez le vieillard ; elle est plus intense dans les parties couvertes.

La réaction est plus nette si le membre est abaissé que s'il est élevé par suite de modifications des tensions artérielle et veineuse pour Roussy, modifications de la tension capillaire qui diminue lorsque le bras est levé pour Torok.

— *Pathologiquement*, la réaction est influencée par la sensibilité allergique de la peau. Fiessinger et Gajdos l'ont constaté chez les urticariens, Ramirez et Georges chez les asthmatiques où la réaction est bien plus intense. Par contre, elle est affaiblie chez les rénaux, les cardiaques, les cachectiques et chez les sujets à peau sèche.

Les éléments de la triade peuvent être modifiés isolément.

Au niveau d'une cicatrice l'aréole rouge ne se produit pas.

Dans les lésions nerveuses, centrales et périphériques l'érythème réflexe fait défaut. Ainsi en est-il chez les hémiplegiques, les paraplégiques, les tabétiques, dans les phases post-apoplectiques comme en cas de section nerveuse ou après dégénérescence du nerf, en somme toutes les fois où la conductibilité nerveuse n'est pas intacte.

Enfin, la triade peut subir des variations *expérimentales*.

Si la circulation est artificiellement supprimée, la boule d'œdème ne se produit pas ; l'aréole rouge se produit mais au lieu de pâlir, persiste jusqu'au rétablissement de la circulation.

L'application d'adrénaline modifie l'aréole rouge qui respecte la zone anémique mais apparaît autour d'elle enpiétant un peu sur elle.

Il nous faut pour finir dire un mot sur le mécanisme de cette triade.

1° La rougeur locale est due sans doute à la réaction vasculaire des petits vaisseaux cutanés ;

2° l'érythème-réflexe est certainement dû à l'intervention d'un facteur nerveux.

Plusieurs théories ont été énoncées mais aucune n'est incontestable.

Pour Lewis il s'agit d'un réflexe d'axone ; l'Histamine irriterait la branche sensitive des nerfs cutanés et cette irritation se réfléchirait par la branche vasculaire déterminant ainsi la vaso-dilatation.

Pour Krogh le mécanisme de l'érythème réflexe serait identique à ce qu'on appelle irritation antidromique, l'antidrome consistant en une vaso-dilatation réflexe après irritation d'une terminaison nerveuse.

Certaines observations ont prouvé le rôle du système nerveux végétatif. Dale pensa que l'irritation cutanée provoquait la libération d'acétylcholine et par suite la vaso-dilatation.

Mais Roussy et Mosinger, Tinel et Ungar ont soutenu

(et il semble qu'ils sont dans le vrai) qu'à côté de fibres cholinergiques et adrénalinergiques, il existe dans le système neuro-végétatif des fibres histaminergiques spécifiques.

En conclusion, actuellement, on ne connaît pas encore de façon précise le mécanisme de l'aréole réflexe Histaminique et des réactions érythémateuses locales en général.

Quant à l'œdème, il semble dû à une augmentation de la perméabilité capillaire et il ne se produit pas si la pression capillaire est supprimée (Torok).

Cette réaction cutanée à l'application locale d'Histamine, a amené les auteurs à se demander si l'Histamine ne jouait pas un rôle dans les réactions cutanées aux irritations extérieures. Et l'on a formulé l'hypothèse que les irritations cutanées peu intenses mettent en jeu un processus chimique aboutissant à la formation d'Histamine ou d'une substance voisine (H substances).

De nombreux faits plaident en sa faveur :

1° L'identité de nature des réactions cutanées irritatives et de la réaction cutanée Histaminique (Feldberg et Schiff), réactions subissant les mêmes variations physiques et expérimentales.

2° L'identité de l'action pharmacodynamique à distance. Lewis et Harmer ont pu déterminer les effets généraux de l'Histamine par l'irritation mécanique prolongée de la peau chez des sujets dont la sensibilité cutanée était augmentée.

Kalk confirme ce fait, Alechinsky détermine, avec une goutte de sérosité de la boule d'œdème produite par irritation mécanique, une triade réactionnelle caractéristique et l'excitation de la fibre utérine. Ungar, Fiessinger et Gajdos constatent l'augmentation de l'acidité gastrique après révulsion cutanée.

Pourtant, lorsque les lésions de la peau sont importantes il semble bien que la substance qui entre en jeu n'est pas l'Histamine.

Cela ne diminue en rien d'ailleurs l'importance de l'Histamine dans les réactions cutanées locales.

Mais la triade de Lewis ne résume pas l'action de l'Histamine sur la peau. L'Histamine a en effet un effet *analgésique* très net sur les téguments.

La sensation de prurit dans le territoire de la peau soumis à l'action de l'Histamine, l'augmentation de la sensibilité douloureuse à la pointe, la diminution de la sensibilité au froid prouvent déjà l'action de l'Histamine sur la sensibilité superficielle. D'autre part, les agents physiothérapiques utilisés contre les douleurs déterminent une triade réactionnelle qui est liée, nous l'avons vu, à la production d'Histamine sous l'effet de l'irritation de la peau.

Devant ces faits, on a pensé à l'action analgésique de l'application cutanée de l'Histamine. De fait, cet effet analgésique est très net ; aussitôt après l'application, la douleur diminue ou disparaît non seulement au niveau des téguments mais aussi au niveau des muscles et des articulations.

Le mécanisme de cette action n'est pas connu mais il est étroitement lié à la production de la triade réactionnelle.

Si celle-ci n'apparaît pas on ne constate aucune diminution des douleurs.

C'est ce qui explique l'inefficacité des pommades à l'Histamine mêmes employées en frictions, et celle des injections sous-cutanées ou intra-musculaires dans le traitement des douleurs superficielles. Cette action analgésique de l'application cutanée d'Histamine, découverte par Deutsch a eu comme résultat une application thérapeutique d'une importance capitale dans le traitement de la douleur.

Outre la triade et l'action analgésique, l'Histamine réalise encore une augmentation de la circulation sanguine locale, les capillaires devenant plus gros et plus nombreux (Carrier et Schenck, Bettmann).

De même, l'Histamine a une action nette sur la température de la peau. Elle produit une fois appliquée une

élévation notable de la température locale, élévation bien plus durable, qu'avec toute autre méthode physiothérapique.

En résumé, l'application cutanée de l'Histamine met en jeu un mécanisme neuro-vasculaire complexe se traduisant objectivement par la triade réactionnelle, déterminant la diminution des douleurs, l'augmentation de la circulation locale avec accélération du métabolisme cutané et de la résorption.

V. — Cette action thérapeutique de l'Histamine sur la peau se manifeste également au niveau des tissus plus profonds.

En effet, l'Histamine agit sur les muscles striés et sur les articulations.

Au niveau des muscles elle provoque aussi la vasodilatation des vaisseaux et par suite une augmentation de la circulation sanguine et lymphatique, une accélération dans l'élimination des résidus du travail musculaire et des substances accumulées au cours des maladies précipitantes (Loeper).

De plus, elle entraîne un renforcement des réactions musculaires à l'excitation électrique (Feirreira de Mira et Fontes).

Deutsch a remarqué l'augmentation des performances sportives après ionisation des membres à l'Histamine.

Donc, cette base détermine un accroissement du travail musculaire mais on ne sait pas encore de quelle façon.

Lorsqu'il y a douleur musculaire en même temps qu'on note la vaso-dilatation des vaisseaux et l'augmentation de la circulation locale, on constate une diminution très nette de la douleur sous l'action de l'Histamine (Deutsch).

Cette action analgésique se produit aussitôt après l'application cutanée ou l'injection intra-musculaire et dure 4 à 10 heures. Elle semble là encore liée à l'apparition de la triade de Lewis et en effet les résultats obtenus par l'appli-

cation cutanée sont bien meilleurs que ceux obtenus par intramusculaire.

Mais toutes les douleurs musculaires ne disparaissent pas sous l'action de l'Histamine et l'Histaminothérapie ne donne aucun résultat dans la douleur d'origine inflammatoire.

Comment se produit cette action analgésique ? Il s'agit très probablement d'une action nerveuse par voie réflexe mais on ne sait encore rien de précis à ce sujet.

Sur les articulations l'Histamine, entraîne comme au niveau des muscles une vaso-dilatation, une augmentation de la circulation locale, une diminution des douleurs.

Après application d'Histamine, la mobilité articulaire augmente surtout si l'immobilité était en relation avec une contracture douloureuse des muscles péri-articulaires.

Mais les divers auteurs ne sont pas d'accord sur la valeur de l'histaminothérapie en cas de maladies articulaires. Elle est inefficace et même dangereuse dans les cas d'inflammation aiguë, et agit de façon très variable dans les cas chroniques.

VI. — Nous terminerons cette étude sur les effets pharmacodynamiques de l'Histamine par quelques mots sur son action sur le Métabolisme général :

— L'injection sous-cutanée d'Histamine entraîne une augmentation de la glycémie, une diminution du Cl sanguin sans variation du rapport Cl Globulaire, Cl plasmatique, un abaissement passager durant 30 à 40 minutes, du taux du cholestérol, une augmentation chez l'homme de la Réserve alcaline, une augmentation de la diurèse.

Enfin, signalons que l'Histamine détermine une sécrétion d'adrénaline dans l'organisme et qu'elle peut, si elle est administrée longtemps, modifier la formule sanguine.

VII. — Comment identifier l'Histamine dans les humeurs de l'organisme ?

On s'est adressé à des procédés chimiques et à des procédés biologiques.

Le dosage chimique n'est pas satisfaisant, car il n'est pas spécifique et se montre assez peu sensible.

Le principe de la réaction chimique dite réaction de Pauly est la coloration rouge cerise d'une solution alcaline d'acide sulfanilique diazoté en présence des dérivés imidazolsiques.

Cette réaction peut servir au dosage des imidazols (Méthode de Hanke et Koessler, de Loeper) mais n'est pas spécifique de l'Histamine.

Bien plus sensible est la réaction de Schwartz et Riegert basée sur la fixation quantitative et élective de l'Histamine, par le permutite de sodium. Néanmoins, c'est le plus souvent aux procédés biologiques qu'on a recours. Ceux-ci sont :

1° La contraction des muscles lisses de l'intestin et de l'utérus chez le cobaye avec une solution d'Histamine à 1 pour 25.000.000 ;

2° la chute de la tension artérielle chez le chat atropinisé ;

3° la sécrétion gastrique après injection sous-cutanée ;

4° l'augmentation de la tension artérielle chez le lapin atropinisé ;

5° la destruction, par l'Histaminase préparée selon le procédé de Best et Henry.

CHAPITRE III.

ROLE DE L'HISTAMINE EN PATHOLOGIE

Il nous faut encore, avant d'aborder le problème des applications thérapeutiques de l'Histamine, étudier le rôle considérable qu'elle joue en pathologie.

En effet, l'Histamine est une base toxique et l'intoxication Histaminique intervient sinon certainement, du moins très probablement dans la pathogénie de plusieurs affections.

Nous avons vu que l'injection sous-cutanée et à plus forte raison intra-veineuse d'une dose assez élevée d'Histamine provoquait un véritable choc histaminique.

Or, ce choc histaminique est l'image même du choc anaphylactique y compris les variations humorales.

C'est cette analogie entre les deux chocs qui a conduit les auteurs à rechercher le rôle de l'Histamine dans les phénomènes anaphylactiques et les maladies allergiques, en un mot à étudier le problème des rapports qui unissent l'Histamine à l'anaphylaxie.

Jusqu'à ces derniers temps, deux grandes théories étaient soutenues pour expliquer la génèse de l'anaphylaxie.

En France, à la suite de Widal, les auteurs adoptent généralement la théorie humorale suivant laquelle le choc anaphylactique est dû à une perturbation brusque de l'état colloïdal du plasma ; par suite le conflit antigène-anticorps qui est à la base du choc se déroule dans les humeurs et se traduit par les phénomènes biologiques qui constituent la crise collo doclasique.

  l'étranger, à la suite des travaux de Biedl et Kraus, Aronson, Doer, etc., on admet que le conflit antigène-anti-

corps se produit non pas dans le sang, mais dans les cellules des tissus réactionnels, y déterminant la libération d'une substance toxique qui passant dans le sang entraîne par son action pharmacodynamique la production des phénomènes anaphylactiques.

Dale et Laidlaw, Barger et Dale, Biedl et Kraus Aronson, montrèrent que cette substance toxique libérée était l'Histamine ou une substance voisine de l'Histamine.

(Histamine-like substance des Anglais.)

Histamine-ahnliche Stoffe des Allemands.)

De nombreux arguments plaident en faveur de cette théorie.

Tout d'abord, l'Histamine en injection sous-cutanée ou intra-veineuse réalise un tableau semblable à celui du choc anaphylactique, et fait capital, réalise chez les divers animaux le type du choc coutumier à l'espèce.

D'autre part, un animal réagissant fortement à l'Histamine fait aussi des réactions anaphylactiques violentes et l'on peut tracer en parallèle la constance de la sensibilité d'un animal à l'Histamine et la régularité de ses réactions anaphylactiques (Doer).

Autre analogie, les narcotiques et divers médicaments ont la même action sur les deux chocs.

L'adrénaline qui est, nous l'avons dit, l'antagoniste de l'Histamine est aussi le médicament du choc anaphylactique.

Et les animaux décapsulés sont beaucoup plus sensibles tant au choc Histaminique qu'au choc anaphylactique.

Dzinish a montré la survenue de certains phénomènes humoraux.

- Temps de coagulation prolongé.
- Augmentation de la glycémie.
- Augmentation de la cholestérolémie.
- Diminution de la respiration cellulaire, tant dans le choc Histaminique que dans le choc anaphylactique.

Enfin, les travaux de Heinlein ont montré l'analogie des lésions anatomiques au cours des deux chocs.

Des faits plus démonstratifs sont venus prouver que l'Histamine joue effectivement un rôle dans l'anaphylaxie.

Storm Van Leuwen et Zleudner ont extrait du sang d'Asthmatiques, d'urticariens, des substances donnant les réactions biologiques de l'Histamine.

Lewis et Grant montrent l'analogie existant entre les réactions urticariennes obtenues chez des sujets ayant une idiosyncrasie pour les protéines de viande, et d'autre part les réactions cutanées à l'Histamine après scarification.

Dans les deux cas l'on observe la triade réactionnelle.

A. Jacquelin signale chez les Asthmatiques l'augmentation du taux d'Histamine dans le sang et les crachats, l'apparition d'Histamine dans les urines, au moment de la crise.

Fiessinger et Gajdos constatent chez les urticariens une réaction de Pauly positive dans les urines au moment de la crise.

De même Joltrain chez un malade, atteint de dermographisme ou urticaire factice, que lui avait adressé notre maître le Docteur René Bénard a trouvé une réduction de Pauly positive à diverses reprises.

D'autres expériences ont de plus montré la libération de l'Histamine lors du choc anaphylactique.

Manwaring dès 1911 admet que, lors de l'injection déchaînante, des substances vaso-dilatatrices, sont libérées dans le foie du chien en état de choc 40 à 60 minutes après l'injection déchaînante on voit chez la chienne, des contractions de l'utérus, de la vessie, de l'intestin, réactions qui semblent bien attester la libération d'Histamine, et qui font défaut si l'on a enlevé préalablement le foie et l'intestin.

Simonds et Brandes arrivent à des conclusions analogues.

Spinelli en 1932 montre que chez de jeunes cobayes sensibilisés au sérum de cheval, l'injection déchaînante à

la dose mortelle met en liberté des substances ayant toutes les propriétés de l'Histamine.

Wanatabe trouve que le poumon d'un cobaye sensibilisé contient bien plus d'Histamine qu'à l'état naturel et qu'après injection déchainante la chute du taux d'Histamine est très nette, mais Feldberg et Schiff émettent une certaine réserve sur cette expérience.

Bartosch et ses collaborateurs ont tenté d'identifier la substance libérée au cours du choc et capable de le provoquer chez un animal non préparé et ils ont montré que cette substance avait toutes les propriétés pharmacodynamiques de l'Histamine.

Devant le grand nombre d'arguments apportés, on peut penser que l'Histamine ou une substance voisine a une part active dans le mécanisme du choc anaphylactique. Elle semble, en effet, s'accumuler dans les tissus pendant la période de sensibilisation ; au moment du choc, elle y est détruite et l'on peut soutenir que cette destruction est la cause même du choc et non pas un simple épiphénomène.

Malheureusement, ce rôle de l'Histamine dans l'anaphylaxie ne peut pas être affirmé car l'identification de la substance chimique libérée fait encore défaut.

Quoi qu'il en soit, pratiquement l'on peut admettre que la libération d'Histamine est à la base du choc anaphylactique et des maladies allergiques telles que l'asthme, l'urticaire.

Nous ouvrirons ici une parenthèse pour exposer les causes qui dans notre organisme sont susceptibles de provoquer cette libération d'Histamine et par suite le choc anaphylactique. Ces causes peuvent se classer en deux groupes d'une part les causes microbiennes, d'autre part les modifications des sécrétions internes.

I. — Nous avons déjà vu que l'Histamine se formait à partir de l'histidine sous l'influence de nombreux microbes et cette décarboxylation de l'histidine se produit surtout

sous l'action des espèces microbiennes habituelles ou non de l'intestin.

Ainsi depuis de longues années on sait que dans la fièvre typhoïde il y a probablement production d'Histaminémie et d'Histaminurie puisque la réaction d'Erlich, si singulièrement proche de la réduction de Pauly, est toujours positive au cours de la maladie. On avait noté aussi que la négativation de cette diazo-réaction annonçait quelques jours avant la chute de température, la crise de défervescence et que lorsqu'elle réapparaissait c'était l'indice d'une rechute ou d'une complication infectieuse à bacille d'Eberth (cholecystite, abcès, etc.).

Donc il semble logique d'admettre que les phénomènes de typhos et à plus forte raison de collapsus et d'hypotension observés au cours de la typhoïde traduisent de véritables chocs dus à la libération d'Histamine par décarboxylation de l'Histidine sous l'influence du bacille d'Eberth.

II. — De plus, de récentes études ont paru montrer que si l'Histaminémie était rare, elle existait pourtant dans la plupart des cas où il y avait des affections de la série colloïdo-clasique, au cours de certains chocs et sous l'influence de sécrétions brusquement exagérées de glandes endocrines comme la surrénale ou la thyroïde, sans qu'on puisse déterminer encore s'il s'agit d'une action directe de l'adrénaline ou de la thyroxine sur l'Histidine, s'il s'agit d'une action indirecte par l'intermédiaire du système nerveux ou si simplement certaines hormones qui se rapprochent des imidazols comme la thyroxine ne sont pas susceptibles de déterminer des chocs histaminiques.

Quoi qu'il en soit pour la question de la valeur thérapeutique de l'Histamine qui nous occupe, on voit tout l'intérêt que peut avoir ce rôle de l'Histamine dans les phénomènes anaphylactiques puisqu'on peut vacciner en quelque sorte l'organisme contre une substance toxique qui se forme dans son sein même.

Aussi de nombreux cliniciens ont-ils utilisé cette sub-

stance dans le traitement des affections de nature allergique. Nous verrons plus loin les résultats qu'ils ont obtenus et si l'Histaminothérapie constitue vraiment une thérapeutique de désensibilisation.

Là ne se borne pas le rôle de l'Histamine en pathologie.

Loeper et ses élèves ont montré le rôle des pénétrations massives d'Histidine et d'Histamine, à travers les voies digestives ainsi que de l'insuffisance protéolytique du foie dans le syndrome « intoxication alimentaire ».

Mahoudeau montre en particulier que l'Histamine intervient dans deux variétés de syndromes intestinaux.

Syndrome d'intoxication imidazolée, d'une part, survenant au cours d'infections à localisation intestinale avec lésion anatomique de la muqueuse telles la fièvre typhoïde, la dysenterie, certaines entérites aiguës ou tuberculeuses.

Les phénomènes de collapsus et d'Hypotension que l'on observe au cours des typhoïdes graves semblent bien appartenir à ce syndrome d'intoxication imidazolée.

D'autre part, un syndrome dépendant de la nature même des aliments ingérés, aliments naturellement inoffensifs et ne devenant toxiques que sous certaines influences. Ces aliments sont surtout ceux qui sont riches en protéides et particulièrement en acides aminés.

Ce rôle de l'Histamine dans les Syndromes intestinaux a amené certains auteurs à tenter des cures de désensibilisation par l'Histamine en intradermiques.

Ce rôle de l'intoxication histaminique semble encore très probable dans certains œdèmes, chez les rénaux, les hépatiques, les néoplasiques, dans les tuberculoses de shock par gangrène gazeuse ou post-opératoire, dans certaines méningites séreuses.

CHAPITRE IV

L'HISTAMINOTHERAPIE

Après cet exposé, peut-être un peu long mais nécessaire sur les propriétés pharmacodynamiques de l'Histamine, et sur le rôle qu'elle joue en pathologie, nous abordons le sujet même de notre thèse et nous allons étudier les applications ainsi que les indications thérapeutiques de cette base aminée.

A l'heure actuelle, l'application thérapeutique la mieux connue de l'Histamine et celle qui a donné les meilleurs résultats est certainement le traitement de la douleur. L'Histamine se comporte en effet comme un agent antalgique remarquable contre les douleurs d'origine rhumatismale ou autre.

Deutsch le premier, en 1932, a montré cet effet antalgique qu'exerçait localement l'Histamine, et il a émis l'hypothèse, vérifiée depuis, que les agents physiques agissaient sur les tissus par libération d'Histamine, à leur niveau. A la suite des travaux de Deutsch et de Paolo Jacchia, l'Histamine fut d'abord introduite dans l'organisme par le procédé de l'ionisation (Burckhardt, Delherm et Cajdos).

Puis certains auteurs, en particulier Coste et Fauvel utilisèrent l'Histamine en injections périarticulaires, notamment dans les coxarthroses.

Plus récemment, Weissenbach et Perles ont grandement facilité l'application de la méthode en injectant l'Histamine par voie intradermique, dans la zone cutanée correspondant à la douleur.

Nous avons vu que le mécanisme de cette action analgésique n'était pas connu mais qu'il était étroitement lié à la production de la triade réactionnelle de Lewis.

Quoiqu'il en soit, l'Histamine se montre le spécifique remarquablement efficace du Symptôme « douleur ».

A. — C'est dans les *Myalgies* que l'Histamine semble donner les meilleurs résultats. Mais qu'est-ce exactement qu'une myalgie ?

On en a donné la définition suivante : la myalgie est une maladie dont le signe cardinal est la douleur musculaire et qui ne présente, en dehors de certains signes de palpation tels que sensibilité augmentée à la pression, hyperalgésie des téguments voisins, consistance augmentée du muscle, aucun autre trouble clinique ou anatomique. En réalité il semble bien que le terme de myalgie ne corresponde à rien de nettement défini. Coste, M. P. Weil et Jacques Forestier ont récemment montré que la plupart de ces myalgies sont soit des cellulites interstitielles, soit surtout des névralgies, à point de départ vertébral et funiculaire.

Et ces auteurs prétendent que les lumbagos myalgiques, les myalgies brachiales et scapulaires, les myalgies cervicales d'attitude, les myalgies pseudo-sciatiques sont le plus souvent de véritables névralgies rhumatismales, cervico-brachiales, lombaires et sciatiques prenant leur origine dans la région douloureuse.

Pourtant il est des cas où, nous semble-t-il, l'on peut bien parler de myalgie essentielle en particulier ces cas de myalgies abdominales où le siège purement musculaire des douleurs paraît bien établi.

Quoi qu'il en soit, l'Histaminothérapie est remarquablement efficace.

Cette efficacité de l'Histamine est-elle due à la vasodilatation des capillaires, à l'augmentation de la vitesse du courant sanguin et par suite à l'augmentation de résorption des résidus du travail musculaire ? On peut le supposer si l'on admet que la myalgie est la conséquence de troubles circulatoires au niveau du muscle.

La mode d'application la plus pratique et aussi l'un des plus efficaces est la voie intradermique ; l'on utilise une dose totale de $1/4$ à $1/2$ mgr. d'Histamine par séance que l'on répartit en 10 à 15 injections sur la région douloureuse.

L'amélioration se manifeste en général dès la première séance ; aussitôt après celle-ci la douleur diminue en même temps qu'apparaissent la triade réactionnelle et la chaleur locale.

La guérison est généralement obtenue après la quatrième ou sixième séance.

De nombreux auteurs ont constaté cette remarquable efficacité de l'Histamine aussi bien dans le traitement des lumbagos que dans celui des torticolis, des myalgies cervico-brachiales ou dorsales.

Deutsch sur 94 cas traités par l'ionisation a trouvé une amélioration très nette et durable dans 75 cas.

Schenk, Bettmann, A. A. Bisset et Woodmansey confirment également les bons résultats obtenus par cette thérapeutique.

Trumpf et Laqueur ont souligné l'importance du traitement à l'Histamine dans les myalgies.

Kopits recommande de soigner les endroits spontanément douloureux ceux qui sont douloureux à la pression, ceux qui sont douloureux aux mouvements.

Tous ces auteurs ainsi que Delherm et Gajdos ont utilisé l'ionisation comme mode d'application de l'Histamine.

Mais, Coste, Weissenbach et Perles ont montré que la voie intradermique tout en étant aussi efficace, était beaucoup plus pratique.

En résumé, les succès obtenus par l'Histamine dans le traitement des myalgies atteint la proportion de 85 à 95 %.

B. — Les résultats obtenus dans les *névralgies*, s'ils sont moins éloquentes n'en restent pas moins très intéressants.

Dans les névralgies faciales les différents auteurs accusent des résultats très variables et l'on peut conclure des diverses communications qu'ils ont faites que l'Histamine n'agit que dans 50 à 60 % des cas.

Dans les névralgies cervico-brachiales sans atteinte rachidienne l'Histamine se montre assez efficace. Coste rapporte 5 observations de névralgie cervico-brachiales soignées par l'Histamine et sur ces 5 cas il obtint 2 guérisons, 2 grosses améliorations, et un échec.

Dans les névralgies intercostales l'Histamine donne aussi de très bons résultats et dans plusieurs cas la guérison fut obtenue au bout de 6 à 10 séances.

Enfin, la sciatique constitue un chapitre important du traitement par l'Histamine.

Il semble bien que l'Histamine n'agisse pas ou même aggrave la douleur à la période aiguë de sciatique c'est-à-dire à son début ; elle n'agit pas non plus lorsqu'il y a coexistence d'ostéophytose vertébrale.

Par contre, à la période d'état, le traitement à l'Histamine, donne souvent d'excellents résultats.

De même lorsqu'il s'agit de sciaticques évoluant depuis plusieurs semaines ou même plusieurs mois, rebelles aux traitements habituels.

En résumé, d'après les observations de plusieurs auteurs l'Histamine semble surtout soulignée dans les sciaticques basses et dans les séquelles de sciaticques.

Elle est contreindiquée par contre dans les sciaticques à leur début et lorsque ces sciaticques s'accompagnent de lésions vertébrales trop importantes.

C. — L'on a introduit aussi l'Histamine dans le traitement des *Arthralgies*, et là encore, si l'on a observé quelques échecs, l'on n'a pas moins obtenu des résultats satisfaisants.

Les *arthrites sèches* sont la grosse indication de l'Histaminothérapie.

Dans les *coxarthries*, l'Histamine agit dans 60 % des cas d'une manière favorable, allant de la simple diminution des douleurs à la reprise d'une activité presque normale. La plupart des échecs sont dus à la trop grande importance des délabrements ostéo-articulaires.

Pour Costes la voie d'introduction semble jouer dans ce cas, un rôle important et il pense que l'injection profonde para-articulaire est beaucoup plus efficace. Weissenbach et Perles soutiennent par contre que les résultats obtenus par l'Histamine en injections intradermiques sont tout aussi intéressants et que cette dernière méthode a l'avantage d'être bien plus simple.

A notre avis, il semble qu'il faille d'abord tenter l'Histaminothérapie par la voie intradermique quitte, en cas d'échec, à s'adresser à l'injection profonde.

Dans les gonarthroses l'Histamine est encore très efficace quel que soit le mode d'introduction, ionisation, voie intradermique ou voie profonde.

Là encore, la simplicité de la méthode intradermique doit la faire tenter en premier, mais il est des cas, et Costes l'a bien montré, où il faut recourir à l'introduction para-articulaire pour obtenir de bons résultats.

En conclusion, la plupart des auteurs, contrairement à l'opinion de M. Delherm, sont d'accord pour penser que les manifestations douloureuses chroniques du genou comptent parmi les mieux influencées par l'Histamine.

L'Histaminothérapie doit être encore utilisée en cas d'*ostéophytoses de la colonne vertébrale*.

Mais alors qu'elle donne d'assez bons résultats, surtout au niveau des colonnes dorsale et lombaire, lorsqu'il n'y a qu'une ou deux vertèbres touchées, elle est souvent vouée à l'échec lorsque les lésions arthrosiques s'étendent à plusieurs étages du rachis.

En tout cas, souvent on constate une disparition ou une nette diminution des cervicalgies, dorsalgies et lombarthries.

Dans les *arthroses* des doigts et des orteils des résultats très variables ont été enregistrés.

Si l'Histamine n'agit pas sur les déformations et les nodosités, souvent elle amène l'atténuation des phénomènes douloureux et c'est déjà là un succès. Nous verrons dans une de nos observations la disparition des douleurs des doigts chez un rhumatisant psoriasique.

Enfin, la polyarthrite sèche progressive dans ses différentes formes est justiciable du traitement par l'Histamine.

Mais que donne l'Histaminothérapie dans les polyarthrites inflammatoires.

Il est imprudent d'appliquer la méthode aux Rhumatismes-infectieux aigus ou subaigus, les réactions congestives locales déterminées par les injections pouvant déclencher une poussée inflammatoire.

D'ailleurs, les résultats obtenus sont loin d'être satisfaisants aussi bien en cas de R. A. A. que de rhumatisme gonococcique (Delherm et Gajdos).

Par contre, les arthrites aiguës traumatiques et les arthrites aiguës goutteuses peuvent être heureusement influencées par cette médication.

De même, l'Histaminothérapie semble indiquée dans les séquelles douloureuses des rhumatismes chroniques infectieux lorsque toute poussée évolutive a disparu.

La thérapeutique par l'Histamine ne s'applique pas qu'aux arthrites proprement dites. Elle donne également d'excellents résultats dans le traitement des péri-arthrites en particulier dans la péri-arthrite scapulo-humérale où l'on obtient à la fois la nette atténuation des douleurs et la diminution de la contracture, le tout donnant au malade l'impression d'une plus grande souplesse de son articulation.

D. — Une des indications les plus importantes de l'Histamine dans son emploi contre la douleur est certainement l'algie séquelle de traumatismes.

Les séquelles douloureuses des traumas sont en effet

remarquablement influencées par l'Histamine. Celle-ci, en effet, se montre efficace dans les sciatalgies consécutives ou non à une fracture, dans les cervicalgies, et surtout dans les séquelles douloureuses des entorses tibiotarsiennes.

Craps et Alechinsky puis Costes ont signalé cette application de l'Histaminothérapie aux entorses. Nous apportons nous-même quelques observations qui montreront, nous l'espérons, les avantages de cette thérapeutique des entorses. En effet, l'Histamine en injection intra-dermiques nous a paru pouvoir remplacer avantageusement la novocaïne dans le traitement de la douleur de l'entorse.

Non seulement l'application d'Histamine en intra-dermique est plus facile à effectuer que l'introduction de novocaïne au contact de l'appareil ligamentaire, mais encore les résultats obtenus avec l'Histamine valent ceux obtenus par la méthode de Leriche.

En effet, l'Histamine entraîne une atténuation immédiate des douleurs, la fonte progressive de l'œdème et rend la marche possible et normale.

Il est intéressant de noter cette action bienfaisante de l'Histamine sur les arthrites inflammatoires d'origine mécanique et de l'opposer à son inactivité lorsque l'arthrite est d'origine infectieuse.

E. — Nous continuerons l'étude de l'Histamine comme agent antalgique en nous approfondissant un peu sur son action dans le zona et les algies post-zonateuses.

Comme l'a montré notre maître le Docteur Touraine avec ses internes Soullignac et Picquart l'Histamine fait merveille dans le traitement du zona. On sait que cette maladie infectieuse due à un virus neurotrope encore indéterminé se traduit cliniquement par une éruption vésiculaire unilatérale et par des douleurs généralement atroces entraînant de l'insomnie ; on sait aussi que le zona laisse souvent après lui des algies persistantes résistant parfois à la radiothérapie.

Le Docteur Touraine, songeant à l'action antalgique de

l'Histamine, pensa donc à introduire ce médicament dans le traitement des algies zonateuses et post-zonateuses. Il constata que l'Histamine non seulement entraînait la disparition ou la nette diminution des douleurs et supprimait l'insomnie mais encore abrégeait singulièrement l'évolution de l'éruption zonateuse.

De nombreux auteurs (Delherm, Bisset et Woodmansey, et Costes) ont insisté d'autre part sur l'efficacité de l'Histaminothérapie dans les algies post-zoostériennes.

F. — L'Histamine donne encore de très bons résultats dans le traitement de certaines algies dues à des troubles circulatoires telles les douleurs de l'angine de poitrine, de la claudication intermittente. De même, M. Aron a montré l'efficacité de l'Histamine en intra-dermique dans le traitement des points de côté d'origine pleuro-pulmonaire, points de côté de la pneumonie, de la pleurésie, du pneumothorax.

D'ailleurs, n'est-ce pas par libération d'Histamine qu'agissent presque certainement les modes de révulsion classiques (cataplasmes, sinapismes, etc.).

G. — Enfin, les propriétés analgésiques de l'Histamine ont incité les cliniciens à l'essayer dans le traitement du prurit.

Craps et Alechinsky, attribuant l'action sédative sur le prurit de la douche filiforme à la libération d'Histamine dans le derme ont traité avec succès trois cas de prurit dont un avec lichenification par injection sous-cutanée d'1/2 mgr. de chlorydrate d'Histamine.

Cette action antiprurigineuse de l'Histamine est des plus intéressantes. L'on sait combien le prurit qu'il soit généralisé ou localisé est une affection tenace et désespérément rebelle.

Or, parmi les prurits localisés, ceux de la région anale et de la région vulvaire sont les plus fréquents.

Et combien voit-on de sujets chez lesquels ce prurit entraîne de graves désordres tant au point de vue physique qu'au point de vue psychique ; chez eux, cette affection,

dont les manifestations objectives sont si minimes, devient une véritable obsession et peut même en faire des hypochondriaques.

Evidemment, on peut obtenir l'amélioration ou même la guérison du prurit lorsque sa cause est reconnue. Aussi cherchera-t-on toujours à supprimer celle-ci avant d'entreprendre un traitement symptomatique. En cas de prurit anal on recherchera si celui-ci n'est pas dû au rôle irritant des selles liquides et acides de la colite par fermentation, et si cette cause est en jeu, on l'éliminera par un régime approprié et des désinfectants intestinaux. Si ce sont des hémorroïdes internes, qui provoquent le prurit on fera disparaître celui-ci par les courants de haute fréquence et les injections scrérosantes des varices anales.

De même, en cas de prurit vulvaire, on recherche l'existence de pertes irritantes contre lesquelles on agira en conséquence.

Mais, il est des cas où le prurit semble bien « essentiel » où l'on ne trouve aucun facteur local ou général (diabète, azotémie) pour l'expliquer.

Sur ces prurits essentiels les résultats thérapeutiques sont loin d'être satisfaisants, les agents physiques (R. X. ou U. V.) n'ont qu'une action inconstante et passagère, les pommades ou les colorants (cristal violet) ne guérissent même pas les lésions de grattage. L'autohémothérapie et les autres méthodes de désensibilisation générale ou locale comme les injections analgésiques de benzoate de benzoïne, ne donnent que des rémissions momentanées.

Par contre, l'Histamine semble avoir fait la preuve de son efficacité dans le traitement de ces prurits. Le Docteur André Cain n'a eu que 7 échecs sur 95 cas de prurit anal traités par l'Histamine. Nous apportons, également, quelques observations où le succès a été tout aussi complet.

La voie intradermique est la voie de choix. Les injections seront faites au niveau même de la région prurigineuse, et l'on fera en une seule séance 1/2 mgr. de bi-chlorhydrate d'Histamine réparti en 12 à 15 piqûres.

L'efficacité du traitement peut être très rapide. Mais le plus souvent le prurit ne s'atténue que progressivement ne survenant plus que par crises courtes et espacées. Les injections doivent donc être renouvelées quotidiennement et il faut prolonger le traitement au delà du moment où le prurit a cessé ; sinon l'on risque de voir se produire des récidives.

D'ailleurs, celles-ci peuvent se voir même avec un traitement bien conduit. Mais elles cèdent toujours très rapidement au traitement histaminique et l'intensité du prurit est moins grande.

En résumé, le traitement du prurit par les injections intra-dermiques d'Histamine semble être plus actif que les nombreux procédés jusqu'ici mis en œuvre. Mais il nous semble que cette action antiprurigineuse de l'Histamine n'est pas due uniquement à ses propriétés analgésiques. Le prurit, dans de nombreux cas, semble bien être une manifestation d'ordre anaphylactique, une affection due en quelque sorte à un véritable état d'anaphylactisation de la peau. Et comme l'a pensé Cain la guérison du prurit par l'Histamine serait très souvent due à une véritable désensibilisation vis-à-vis d'un phénomène d'intoxication locale.

Nous en avons terminé avec les indications de l'Histaminothérapie dans la douleur. Nous avons vu que, si elle n'est pas toujours efficace, l'Histamine n'en reste pas moins un remarquable analgésique et qu'il faudra toujours l'utiliser sauf dans les cas de rhumatisme infectieux en poussée évolutive aiguë.

2° Nous aborderons maintenant un autre chapitre des indications de l'Histaminothérapie et nous étudierons les résultats obtenus par cette thérapeutique dans les maladies allergiques telles que l'urticaire, l'asthme, la migraine.

Nous avons vu comment les différents cliniciens avaient été amenés à essayer l'Histaminothérapie dans les maladies allergiques.

Divers faits, tant expérimentaux que pathologiques ont permis de conclure que l'Histamine jouait un rôle certain

dans le mécanisme de ces maladies. Nous ne reviendrons pas sur ce rôle de l'Histamine dans la production des phénomènes anaphylactiques. Nous retiendrons seulement la thèse du Professeur Fiessinger qui fait intervenir dans la pathogénie des maladies allergiques une hyperergie histaminique acquise.

Dès lors le mécanisme d'action de l'Histaminothérapie dans ces maladies semble être lié à une sorte de désensibilisation ou de vaccination à distance, désensibilisation obtenue en provoquant dans l'organisme une série de petits chocs histaminiques.

D'ailleurs, la preuve expérimentale de cette désensibilisation par l'Histamine a été fournie par Lehner et Rajka, les auteurs ont obtenu chez l'homme par injections intradermiques répétées de sérum sanguin additionné d'une petite quantité d'Histamine, un état de désensibilisation des plus nets.

Continuant ensuite les intradermiques d'Histamine seule, ils ont obtenu une désensibilisation complète vis-à-vis du mélange sérum-Histamine.

De plus, les résultats thérapeutiques obtenus par l'administration de petites doses d'Histamine semblaient déjà justifier cette hypothèse de désensibilisation.

En effet, dans ces dernières années, de nombreux cliniciens essayèrent l'Histamine dans le traitement des différentes manifestations allergiques.

Voyons quels furent les résultats obtenus.

Dans la migraine, Ramirez et Georges furent les premiers, en 1924, à obtenir de bons résultats par l'injection sous-cutanée de doses minimales d'Histamine.

Trois ans plus tard, Friedlander et Petow obtiennent les mêmes résultats avec la même technique. Ces deux auteurs allemands admettant la nature allergique de la migraine et constatant les bons résultats obtenus par l'application parentérale de peptone se demandent si cette action thérapeutique n'était pas due à l'Histamine souvent

contenue dans les préparations de peptone. Ils songent alors à utiliser l'Histamine et, injectant des doses minimales (0 mgr. 001 à 0 mgr. 01) tous les jours sous la peau, ils obtiennent la guérison en plusieurs cas, sans récurrence pendant 3 à 9 mois. Ils ont souvent observé au début du traitement l'accentuation des symptômes. Nous n'apporterons nous-même qu'une observation de migraine guérie par l'Histamine en intra-dermique.

Elle aura l'intérêt de montrer qu'il faut bien s'en tenir à des doses minimales si l'on veut obtenir de bons résultats ; en effet, chaque fois que nous avons employé une dose supérieure à 1/4 de mgr., nous avons déterminé une accentuation très nette de l'intensité des accès migraineux.

Dans l'asthme, Ramirez et Georges admettant la pathogénie histaminique de cette affection, furent les premiers en 1924 à utiliser l'Histamine mais, employant de trop fortes doses, ils n'obtinrent que deux améliorations pour huit aggravations sur dix cas traités.

Puis, le problème fut repris et développé par des auteurs français.

Stahl et Masson, deux auteurs strasbourgeois, publient en 1932 les observations de 19 malades soignés en partie par sous-cutané et surtout par scarification. Chez 15 malades, ils obtiennent un résultat favorable sur la crise en cours. Comparant les résultats obtenus par sous-cutané avec ceux obtenus par scarification, ils pensent que l'action thérapeutique doit être attribuée non à l'Histamine elle-même mais à la réaction cutanée provoquée par cette substance.

En 1934, Piquet de Strasbourg consacre sa thèse à cette indication de l'Histaminothérapie, et il apporte 26 observations d'Asthmatiques soignés par scarification.

Parmi ces 26 malades, 14 souffraient de grandes crises d'asthme, 12 présentaient de la dyspnée asthmatiforme de moyenne intensité.

La grande majorité de ces malades, 23 sur 26 étaient des bronchitiques chroniques et présentaient des signes

d'emphysème plus ou moins marqués. 21 avaient un appareil cardio-vasculaire normal. Les grandes crises furent coupées dans 10 cas sur 14, les malades voyant disparaître ou diminuer véritablement leur dyspnée quelques minutes après l'apparition de la triade réactionnelle cutanée et se mettant à expectorer assez abondamment.

Les dyspnées asthmatiformes moins intenses furent améliorées dans 8 cas sur 12.

Enfin, dans 6 cas le traitement est resté sans effet. Chez deux de ces malades il y avait une forte hypertension artérielle, chez deux autres une dilatation des bronches avec sclérose pulmonaire ; deux autres malades enfin étaient de vrais asthmatiques non compliqués.

Deux grandes critiques pourraient être faites à l'action de l'Histamine sur la crise d'asthme. La première serait que le propre des manifestations anaphylactiques est de cesser le plus souvent sans aucune intervention thérapeutique.

La deuxième que le traitement de l'Histamine peut avoir un effet de suggestion.

Piquet s'est efforcé d'y répondre d'une part en reprenant soigneusement l'histoire de ses malades et en confrontant la cessation de la crise après l'Histaminothérapie avec leur évolution habituelle sans thérapeutique, d'autre part, en étudiant non seulement les modifications subjectives accusées par les patients mais aussi les changements objectifs observés.

Comme Stahl et Masson, Piquet souligne le fait que, si au lieu de recourir à la voie dermique, on utilise la voie sous-cutanée ou intra-musculaire, les effets obtenus sont inverses.

N. F. Thiberge en 1932 dans un article intitulé « Histamine in Asthma » a tenté également de préciser le rôle de l'Histamine dans la pathogénie de l'Asthme et essayé de désensibiliser quelques asthmatiques par le traitement à l'Histamine. Le nombre trop peu important de ses observations ne lui permet pas de conclure, dit-il, mais il a pu

constater que les doses optima varient entre 0 mgr. 01 et 0 mgr. 05.

Israël et Jacob ont obtenu aussi de très bons résultats toujours par scarification ; leurs cas étaient des cas d'Asthme pur à symptomatologie classique avec éosinophilie. Ils ont souvent constaté à ce traitement une action préventive ; lorsque le malade sentant venir sa crise, se faisait faire des scarifications, la crise a été arrêtée.

Dzinich a soigné 15 asthmatiques par injections sous-cutanées de très petites doses d'Histamine (0 mgr. 0001 à 0 mgr. 01) et il dit avoir obtenu de très bons résultats : disparition des signes, souvent guérison complète dans 12 cas sur 15 ; résultats obtenus après 10 à 12 injections en général, parfois après 20 à 30.

Jacquelin pense que l'Histaminothérapie convient surtout aux cas d'Asthme comportant une forte éosinophilie sanguine ou intriqués d'urticaire.

Nous apportons nous-mêmes une dizaine d'observations d'Asthmatiques traités par l'Histamine en injections intradermiques, et 2 observations d'Asthmatiques traités par l'Histamine en liniment.

Sur ces 12 Asthmatiques nous avons obtenu deux échecs, 5 grosses améliorations et 5 guérisons.

Deux de nos observations nous paraissent particulièrement intéressantes. Elles nous montrent, en effet, 2 Asthmatiques, sympathicotoniques qui non seulement n'étaient pas soulagés par l'Adrénaline mais s'y montraient de plus intolérants. Chez ces deux malades l'Histaminothérapie a fait merveille.

Et l'on peut alors se demander, si, chez de tels sujets sympathicotoniques ou intolérants à l'Adrénaline, l'Histamine agit bien par désensibilisation ou si elle n'agit pas plutôt à titre d'antidote de l'Adrénaline par ses propriétés physiologiques inverses sur la circulation et sur les fibres lisses des bronchioles.

Quoi qu'il en soit l'action heureuse de la thérapeutique histaminique de l'Asthme paraît bien établie. Sans

doute l'Histaminothérapie est-elle peut-être plus une médication de l'état crise qu'une médication de fond de l'Asthme. Nous ne pouvons pas encore affirmer en effet si la désensibilisation est ou n'est pas définitive, et même avec Joltrain nous croyons que la désensibilisation par l'Histamine n'a qu'une durée limitée. Mais n'est-ce pas déjà un gros succès que de pouvoir faire disparaître l'état de crise ?

Il nous reste maintenant à étudier l'action de l'Histamine dans le traitement de l'urticaire.

Bien que Laqueur ait considéré la tendance aux éruptions urticariennes comme une contre-indication aux applications cutanées de l'Histamine, il était logique de penser qu'en provoquant une série de petits chocs histaminiques dans l'organisme on pouvait agir et même guérir l'urticaire par une sorte de désensibilisation ou de vaccination.

C'est ce que firent surtout le Professeur N. Fiessinger et Gajdos qui ont obtenu des résultats remarquables par l'ionisation à l'Histamine : guérison dans 11 cas sur 13, plusieurs parmi ces malades ayant été traités depuis des années par les traitements les plus variés sans aucun effet. La guérison obtenue par l'Histamine a été très durable et la plupart des malades sont restés sans récidives.

Par contre, ces auteurs n'ont obtenu aucun résultat dans le traitement des eczémas.

Millet et Brown observent l'amélioration notable par l'Histaminothérapie d'un cas d'œdème de Quincke à répétition déterminé par l'Hypersensibilité à la chaleur.

Israël, Jacob et Meyer rapportent l'observation de deux malades atteints d'urticaire récidivante déterminée par certains aliments et certaines substances médicamenteuses et guérie par l'histamine.

Deux observations de Dzinich apportent aussi des exemples de la désensibilisation par l'Histamine vis-à-vis des substances alimentaires. Joltrain par contre n'a pas eu de résultats aussi brillants et croit que l'on peut très rarement obtenir une désensibilisation définitive.

Enfin, nous avons traité nous-mêmes par l'Histamine un cas d'urticaire et un cas d'œdème d'origine alimentaire et médicamenteuse et dès la troisième séance d'injection intra-dermique nous avons obtenu leurs disparitions définitive.

De même, nous apportons deux observations d'eczémas généralisés très prurigineux où le traitement à l'Histamine a entraîné en quelques séances la disparition complète du prurit mais a laissé l'éruption inchangée.

En résumé, ce chapitre de l'application de l'Histamine dans les maladies allergiques et des plus intéressants. Il est loin d'être épuisé et de nombreuses recherches devront être entreprises, en particulier pour connaître les doses optima et l'intervalle qu'il faut laisser entre chaque séance.

Nous ne ferons que citer l'emploi de l'Histamine dans le traitement des ulcères variqueux (Bettmann et Vas ont obtenu de bons résultats).

Nous apporterons une observation de lichen linéaire très prurigineux où l'Histaminothérapie a entraîné à la fois une disparition du prurit et une atténuation de l'éruption.

De même, nous publierons une observation d'herpès récidivant de la lèvre inférieure où le traitement à l'Histamine a donné de très bons résultats.

Enfin, signalons que Craps et Alechinsky ont obtenu des succès dans la pelade par l'ionisation à l'Histamine.

Nous en avons terminé avec les indications thérapeutiques de l'Histamine.

Quelles sont les *contre-indications* de l'Histaminothérapie ? Nous avons vu qu'elle était à rejeter dans tous les cas de rhumatisme infectieux, aigu ou subaigu, et d'une façon générale, toutes les fois qu'il y a lieu d'incriminer un élément inflammatoire en évolution. De plus, on ne perdra jamais de vue la brutalité des effets vaso-moteurs de l'Histamine ni l'hypersensibilité de certains sujets.

Toute affection cardiaque, tout déséquilibre tensionnel,

(que le malade soit hypo ou hypertendu) toute altération des parois vasculaires, doivent imposer une extrême prudence.

Enfin, l'on tâtera toujours la sensibilité du sujet par l'application d'une dose minime ($1/8$ de milligramme) d'Histamine avant d'entreprendre le traitement proprement dit.

Maintenant que nous avons vu quelles étaient les indications thérapeutiques de l'Histamine, il ne nous reste plus qu'à préciser les divers modes d'application et la posologie de cette substance.

CHAPITRE V.

MODES D'APPLICATIONS DE L'HISTAMINE

I. — Ce fut d'abord en injections sous-cutanées ou intra-musculaires que l'Histamine fut utilisée en thérapeutique. Et c'est par ces voies que l'administrèrent Pal dans le traitement des anémies, Petow et Friedlander contre les migraines, Jacchia et Burkardt dans les arthrites. C'est encore en injection sous-cutanée qu'on emploie l'Histamine dans l'épreuve gastrique préconisée par le professeur Carnot et ses collaborateurs Libert et Koskowski.

La dose injectée était le plus souvent d' $1/2$ à 1 mgr. Seuls Petow et Friedlander, utilisèrent des doses minimales 0 mgr. 001 à 0 mgr. 01.

L'injection sous-cutanée ou intra-musculaire a une action assez médiocre contre les douleurs à cause de la grande diffusion de la substance. De plus, elle détermine des phénomènes réactionnels assez intenses surtout aux doses d' $1/2$ à 1 mgr.

Aussi, ce mode d'application a-t-il été à peu près complètement abandonné.

De même l'introduction de l'Histamine par voie intra-veineuse qui, si elle détermine aux doses usuelles, des choses à peine plus marquées que les injections intra-tissulaires, possède par contre une action thérapeutique bien inférieure.

II. — En 1931, Deutsch le premier reconnut que l'action analgésique de l'Histamine est liée à la triade réactionnelle de la peau. Cet auteur utilisa d'abord la voie intra-dermique ; il obtint des résultats très satisfaisants mais il

abandonna cette méthode à cause de la douleur qu'entraînait ce mode d'application.

Aussi eut-il recours à l'*ionisation* et après lui Jacchia, Burekardt, Delherm et Gajdos préconisèrent-ils également cette voie d'introduction.

Sans nul doute l'*ionisation*, qui introduit de façon progressive de très petites quantités d'Histamine dans les tissus et ce sur une surface étendue, constitue la méthode la moins choquante et convient aux sujets hypersensibles à l'Histamine.

Par contre la complication relative du procédé, la nécessité d'avoir recours à un électrothérapeute n'en font pas une méthode de pratique médicale courante.

De plus, elle donne des résultats insuffisants dans les algies à point de départ profond.

Quoi qu'il en soit, voici en résumé la technique de cette méthode.

L'on se sert d'une solution aqueuse fraîchement préparée de chlorhydrate d'Histamine à raison de 1 à 20 centigrammes par litre d'eau distillée.

On trempera dans cette solution une compresse stérile de dimensions assez grandes et on appliquera cette compresse sur la peau préalablement nettoyée. On recouvre la compresse avec une lame d'aluminium flexible reliée au pôle positif d'un appareil électrique à courant continu. On fixe l'électrode négative sur une autre partie du corps et on laisse agir pendant 3 à 6 minutes un courant de 6 à 10 milliampères qui doit être rigoureusement constant.

En résumé, l'*ionisation* constitue un excellent mode d'introduction de l'Histamine dans l'organisme. Elle donne de très bons résultats surtout dans les manifestations allergiques, et permet d'introduire des doses très minimes de base aminée. Malheureusement, la nécessité d'avoir recours à un électrothérapeute ou à une instrumentation spéciale rend cette méthode particulièrement onéreuse et empêche qu'elle soit utilisée par le plus grand nombre de praticiens.

III. — C'est à quoi Weissenbach et Perles ont voulu remédier en utilisant la voie intradermique. Nous avons vu que Deutsch l'avait utilisée puis abandonnée à cause de la douleur qu'entraînait l'injection. Weissenbach et Perles eurent le mérite de rendre ce mode d'application indolore en associant au chlorhydrate d'Histamine un analgésique local qui n'en modifie pas les effets pharmacologiques.

Depuis, quelques Laboratoires fabriquent une Histamine indolore sans adjonction d'anesthésique.

De ce fait, la voie intradermique est devenue la voie de choix pour administrer l'Histamine.

Voici la technique de cette méthode. L'on se sert d'une solution de bichlorhydrate d'Histamine au taux de 0 mgr. 5 par centimètre cube.

L'on utilisera une seringue d'Icc divisée en vingtièmes, très étanche et dont le piston joue facilement dans le corps de la seringue.

Les aiguilles doivent être très courtes et très fines, de 10 à 15 mm. de long, et de 3 à 4/10 de mm. de diamètre.

Après lavage à l'alcool des téguments de la région à traiter, on pratiquera les injections intradermiques exactement sur le trajet douloureux indiqué par le malade ou sur la région contracturée.

Voici comment devra être pratiquée l'injection intradermique.

Une fois la seringue remplie et l'aiguille adaptée, on tendra la peau entre le pouce et l'index de la main gauche. Puis l'on présentera l'aiguille à peu près parallèlement à la peau, le biseau tourné en haut. L'on fait pénétrer alors rapidement l'aiguille *sous le derme* jusqu'à ce que le biseau soit parfaitement recouvert par la pellicule dermique et pas *davantage*.

En effet, si l'on enfonce l'aiguille insuffisamment une partie du biseau reste en dehors de la peau et la solution d'Histamine s'écoule à la surface des téguments et si, au contraire, on enfonce l'aiguille trop profondément on

injecte la solution dans l'hypoderme et on diminue ainsi l'efficacité du traitement. Lorsque l'aiguille sera en place on poussera dans le derme $1/15$ à $1/30$ de cc. de la solution d'Histamine.

On retire alors seringue et aiguille et l'on repique rapidement un point distant de 1 cm. environ du précédent. On répète ainsi la même opération en répartissant la dose totale en 15 à 20 injections.

Cette multiplicité des points d'injections semble être un des éléments du succès, et en effet plus la surface réactionnelle est étendue, plus l'action analgésique est intense.

Les doses à injecter sont variables suivant l'affection que l'on a à traiter. Nous verrons ce qu'elles doivent être dans le chapitre « Posologie ».

Les séances d'injection devront être faites *quotidiennement* et le nombre de ces séances varie encore avec la maladie.

Dans le traitement des algies rhumatismales, si l'on n'observe aucune amélioration après 10 séances, on peut considérer le résultat comme un échec et il paraît inutile de prolonger le traitement.

Par contre, en cas de maladie allergique le nombre de séances nécessaires pour obtenir des succès est souvent plus important car ce n'est pas en quelques séances qu'on peut obtenir une désensibilisation complète.

Quant au lieu des injections nous avons vu qu'il y avait intérêt à les placer exactement au niveau de la région douloureuse. D'ailleurs, voici quelques exemples.

S'il s'agit d'une lombalgie, repérer exactement la région douloureuse et contracturée et pratiquer sur toute sa hauteur une série d'injections intradermiques.

En cas de névralgie sciatique, chercher les régions où la douleur est la plus forte et répartir les injections à ces endroits.

Pour traiter une coxarthrie, pratiquer les injections à la moitié externe de la cuisse et de la fesse, au niveau de la

région inguino-crurale, à la partie supérieure et interne de la cuisse.

Enfin, en cas de périarthrite scapulo-humérale faire les injections au niveau de la région deltoïdienne, à la partie supérieure du triceps, à la partie externe des fosses sus et sous-épineuses.

L'effet des injections intradermiques en matière douleur est souvent très rapide, parfois immédiat. En même temps que la douleur disparaissent l'impotence et la contracture.

Quelles sont les indications des injections intradermiques en matière d'algie ?

Ce sont essentiellement :

a) les myalgies aiguës ou chroniques (lumbagos, torticolis, dorsalgies) ;

b) les douleurs scintiques, névralgies cervico-brachiales, algies zonateuses et post-zonateuses ;

c) la périarthrite scapulo-humérale ;

d) les séquelles douloureuses des traumatismes et au premier chef les entorses de la tibio-tarsienne ;

e) les arthralgies des petites articulations et des articulations superficielles.

En matière de manifestation allergique nous avons dit que l'effet thérapeutique était généralement plus long à se produire. D'autre part, la localisation des injections n'est plus élective. Néanmoins, l'on s'efforcera de pratiquer celles-ci dans des régions non découvertes où les téguments se caractérisent par une couche épidermique très mince. Ainsi, choisira-t-on de préférence la face antéro-interne du bras, la région épigastrique.

Là encore on pratiquera par séance le plus grand nombre d'injections possibles et ce sur une grande surface, l'action thérapeutique paraissant liée non seulement à la plus

ou moins grande intensité de la réaction cutanée, mais encore à la plus ou moins grande superficie de cette réaction.

IV. — Mais, il est encore certaines algies, en particulier les algies à point de départ profond où les injections intradermiques ne donnent pas toujours des résultats satisfaisants.

Ainsi le professeur Costes a-t-il préconisé, dans ces cas rebelles à l'Histamine en intradermique, de porter la substance au contact même de l'articulation en un mot de pratiquer des injections profondes para-articulaires. La technique de ces injections est relativement simple. L'on pousse l'aiguille jusqu'au contact de la surface articulaire, on la retire légèrement et l'on injecte alors une petite quantité d'Histamine ($1/4$ à $1/2$ mgr.).

Cette méthode a donné de très bons résultats à M. Coste, notamment dans le traitement des coxarthries. Nous apportons nous-mêmes une observation d'arthrite sacro-iliaque où ce mode d'application fait merveille.

On a reproché à ces injections profondes de déterminer parfois des réactions vasomotrices brutales, mais M. Coste s'élève contre ce reproche et affirme n'avoir jamais eu un seul cas de choc vraiment sérieux par l'emploi de cette méthode.

Quoi qu'il en soit, il vaut mieux, nous semble-t-il s'adresser d'abord à la voie intradermique, quitte, en cas d'échec, à tenter l'injection profonde.

V. — Nous ne ferons que citer comme autre mode d'application les bains électriques à l'Histamine préconisés par Bettmann. Après Delherm et Gajdos, nous insisterons sur l'inefficacité de l'Histamine administrée en pommade.

Mais nous dirons quelques mots d'une méthode qui donne de bons résultats, l'application d'une solution d'Histamine après puncture ou scarification de la peau.

Ce mode d'application préconisé par Stahl et Masson et employé également par Piquet se fait de la façon suivante :

— Nettoyer et dégraisser soigneusement à l'aide d'un tampon imbibé d'éther une large plaque cutanée, à la face interne du bras par exemple, en cas de manifestation allergique, loco dolenti en cas d'algie. On laisse sécher.

Puis, ou bien l'on pique superficiellement la peau exactement de la même façon que lorsqu'on recherche la sensibilité cutanée, en une trentaine ou une quarantaine de points espacés ; ou bien à l'aide d'un vaccino style ou d'une aiguille on trace une série de stries ou de scarifications sur une longueur de 10 cm., de manière à réaliser un véritable quadrillage des téguments.

Que l'on utilise la puncture ou la scarification, l'on aura soin, dans les deux cas, d'éviter toute hémorragie superficielle si faible soit-elle.

On étend alors sur cette surface soit tout le contenu d'une ampoule contenant 0 mgr. 5 d'Histamine s'il s'agit d'une algie, soit le 1/3 ou moins s'il s'agit d'un asthme ou d'une épuración urticarienne.

Cette méthode est moins efficace que la voie intradermique, mais elle présente l'avantage d'être plus facilement acceptée par le patient.

Pour conclure, nous dirons qu'actuellement la méthode des injections intradermiques nous semble à la fois la plus simple et la plus efficace. En tout cas, quelle que soit la voie utilisée, il faut, pour éviter les incidents réactionnels, laisser le malade au repos et de préférence allongé pendant vingt minutes après l'injection.

Avant d'apporter nos conclusions sur la valeur de l'Histaminothérapie, nous exposerons les résultats que nous avons obtenus dans le traitement de quelques malades atteints les uns d'affections douloureuses diverses, les autres de manifestations allergiques.

OBSERVATIONS

I. — L'HISTAMINE DANS LA DOULEUR ET LE PRURIT

OBSERVATION N° 1

Due à l'obligeance de M. le Docteur Touraine

M. G..., âgé de 33 ans se réveille le 15 novembre au matin avec un *torticolis* des plus caractéristiques lui interdisant tout mouvement de rotation du cou et de la tête.

Nous pratiquons aussitôt 14 injections intradermiques sur la région douloureuse, injectant une dose totale d'1.2 mgr. de bichlorhydrate d'Histamine. Triade de Lewis caractéristique. L'amélioration est immédiate. Douleur et impotence diminuent d'une façon notable sans disparaître complètement.

Nous revoyons le malade le lendemain et nous lui faisons de nouveau 15 injections intradermiques. La douleur disparaît complètement, réapparaît dans la soirée et cède définitivement à une troisième séance d'Histamine.

Donc, en 3 jours, guérison totale de ce torticolis par l'Histaminothérapie.

OBSERVATION N° 2

Due à l'obligeance de M. le Docteur P. Renuit

M. D..., 35 ans, gendarme, présente une *sciatique* des plus nettes à type rhumatismal évoluant depuis 4 semaines. La Symptomatologie est des plus typiques avec points douloureux sur le trajet du nerf, signes de Lasègue et de Bonnet. Nous pratiquons le 12 novembre une première séance de 20 injections intradermiques, répartissant sur le trajet de l'algie et aux points particulièrement douloureux à la pression une dose de 0 mgr. 5 de bichlorhydrate d'Histamine.

Dès cette première séance, le malade constate une amélioration. Les jours suivants quatre séances sont pratiquées et après la quatrième séance la douleur a complètement disparu et le sujet a pu reprendre la marche. Nous le revoyons 10 jours après et la douleur n'a pas réapparu.

OBSERVATION N° 3 (*personnelle*)

Mme D..., âgée de 62 ans, entre à l'hôpital Laennec dans le service de notre maître M. le Docteur René Bénard, pour une sciatique rhumatismale droite évoluant depuis deux mois avec la symptomatologie habituelle. Les radios pratiquées ne montrent pas de lésion vertébrale ou sacro-iliaque visibles.

Le 6 novembre, nous commençons un traitement à l'Histamine. A 10 h., la prise de tension artérielle montre une maxima à 16 et une minima à 9.

A 10 h. 5, nous pratiquons 15 injections intradermiques sur le trajet du nerf, particulièrement aux points douloureux indiqués par la maladie.

Nous voyons apparaître une triade de Lewis caractéristique et de plus la malade présente des phénomènes réactionnels : malaises, anxiété, sueurs, palpitations, congestion intense de la face. La tension artérielle baisse à 13-7.

A 10 h. 10, les malaises disparaissent. La tension artérielle remonte à 15-8 1/2.

A 10 h. 15, atténuation très nette de la douleur dans toute la région injectée.

A 10 h. 20, disparition de la douleur dans toute cette région qui n'est plus du tout sensible à la pression.

Entre 10 h. 30 et 11 h. 15, les éléments de la triade réactionnelle s'atténuent et disparaissent.

Le 7 novembre, nouvelle séance de 20 injections intradermiques. Grosse congestion de la face. Légère céphalée. Dyspnée passagère. La tension artérielle baisse de 16-10 à 14-8. Tous ces troubles disparaissent au bout de 5 minutes. En même temps, grosse atténuation de la douleur. Le 8 novembre, l'amélioration est déjà très nette. On pratique une nouvelle séance de 18 injections intradermiques. Les phénomènes réactionnels sont moins intenses et plus fugaces que la veille. Le 9 novembre, la malade constate une grosse amélioration. Le nerf est à peine sensible à la pression. La flexion sur le bassin du membre inférieur tendu est possible. On pratique une quatrième séance de 20 injections intradermiques. La réaction générale se résume à une congestion de la face. La triade réactionnelle disparaît plus rapidement.

Le 10 novembre, dernière séance.

La malade sort 8 jours après complètement guérie.

OBSERVATION N° 4 (personnelle)

M. P..., âgé de 52 ans, présente une *péri-arthrite scapulo-humérale droite* assez douloureuse, lui rendant, en particulier, tout mouvement d'élévation de l'épaule et du bras impossible. Le 10 décembre, nous injectons dans le derme de toute la région péri-articulaire, une dose d' $1\frac{1}{2}$ mgr. d'Histamine répartie en 16 injections. Le malade accuse une rémission de sa douleur mais celle-ci réapparaît dans la soirée.

Le 11 décembre, deuxième séance, l'amélioration est plus nette et plus durable.

Les 12, 13, 14 et 15 décembre, nouvelles séances d'une vingtaine d'injections intradermiques. L'amélioration s'accroît progressivement et après la sixième séance la douleur a disparu mais il persiste un certain degré de contracture.

Aussi, poursuit-on encore le traitement pendant 4 jours au bout desquels il ne persiste plus qu'une gêne légère dans le mouvement d'élévation du bras sur la tête.

OBSERVATION N° 5 (personnelle)

M. F..., âgé de 48 ans a subi en 1932 une amputation de sa jambe droite à la suite d'une fracture ouverte compliquée de gangrène. Depuis 3 ans, il présente des *douleurs* intermittentes mais assez vives au niveau de son *moignon*. Nous le voyons au début de novembre, et aussitôt nous lui commençons une série d'injections intradermiques d'Histamine. Le 4 novembre, le premier jour du traitement, il se plaint de douleurs peu intenses mais n'ayant pas cessé depuis 3 semaines. Nous pratiquons une première séance de 15 injections intradermiques réparties sur toute la surface du moignon. L'amélioration est immédiate mais ne dure pas. Le lendemain, deuxième séance. La douleur disparaît mais réapparaît dans la soirée quoique moins vive qu'auparavant. Nous pratiquons les jours suivants une troisième, une quatrième, une cinquième et une sixième séances. Après la cinquième séance, la douleur a complètement disparu. Nous revoyons le sujet 4 jours plus tard, la douleur a réapparu dans la nuit. Nous pratiquons deux nouvelles séances qui font céder définitivement la douleur. Nous revoyons en effet notre malade 15 jours plus tard, et il n'a accusé aucune souffrance au niveau de son moignon depuis la fin du traitement.

OBSERVATION N° 6

Due à l'obligeance de M. le Docteur Touraine

Mme H..., 35 ans, présente une *arthrite sacro-iliaque gauche*. Depuis 2 à 3 mois, en effet, elle se plaint de douleurs nettement limitées à cette articulation. Depuis 3 à 4 jours, ces douleurs se sont exacerbées et rendent les mouvements très difficiles. Le 20 novembre, nous pratiquons une première injection d'Histamine au contact même de l'articulation. La dose que nous injectons correspond à $\frac{3}{4}$ de cc. d'une solution de bichlorhydrate d'Histamine contenant 0 mgr. 5 par cc.

Après cette première séance, la malade voit sa douleur disparaître non pas immédiatement après la piqûre, mais 3 heures plus tard. Cette rémission ne dure pas et 12 heures après la malade recommence à souffrir.

Les 7 jours suivants, nous pratiquons chaque matin une injection profonde paraarticulaire et après chaque séance la malade constate une amélioration qui va en s'accroissant, si bien qu'après la huitième injection elle ne souffre plus du tout. Nous revoyons la malade 15 jours après et la guérison s'est maintenue.

OBSERVATION N° 7

Due à l'obligeance de M. le Docteur Touraine

M. V..., âgé de 43 ans, présente un rhumatisme dont l'origine *psoriasique* est confirmée à la fois par les radios et par la coexistence de lésions psoriasiques cutanées. Ce rhumatisme siège surtout aux mains, pouces, index et quatrième doigt de la main droite, au talon et aux orteils. Le malade présente une symptomatologie typique d'arthrite. Trois séances d'eau d'Uriage à raison d'une injection intra-veineuse par jour ne donnent aucun résultat. Le 26 octobre, nous pratiquons une première séance histaminothérapique à raison de 8 injections intradermiques au niveau des doigts, 8 au niveau du talon, et 8 au niveau des orteils. On n'observe qu'une amélioration passagère.

Le lendemain, deuxième séance d'injections intradermiques tous les jours réparties de la même façon. La douleur du talon disparaît.

Après une troisième séance, le malade observe une disparition complète de la gêne à la marche. Après la quatrième séance, atténuation des douleurs des doigts et diminution de leur tuméfaction. On revoit le malade quelques temps après, et l'on note la persistance de la guérison.

OBSERVATION N° 8 (*personnelle*)

M. P..., âgé de 28 ans, se présente à nous avec tous les signes d'une *entorse* de l'articulation *tibio-tarsienne gauche*, entorse qu'il se sera faite en descendant des escaliers. La cheville est tuméfiée, œdématiée chaude et douloureuse à la pression. Nous pratiquons aussitôt 20 injections intradermiques réparties sur tout le pourtour de l'articulation. La douleur disparaît immédiatement et ne reparaît que très atténuée dans la soirée. En même temps, l'œdème diminue considérablement. Le lendemain, nouvelle et dernière séance. En effet, la douleur cède définitivement et le sujet, malgré la persistance d'un léger œdème qui disparaîtra d'ailleurs dans les jours suivants peut reprendre ses occupations.

OBSERVATION N° 9 (*personnelle*)

M. D..., âgé de 25 ans, fait une chute en ski. En se relevant il ressent une vive douleur au niveau de la cheville droite et lorsque nous le voyons, il présente un gros œdème de toute la région péri-articulaire. Nous lui pratiquons immédiatement une série de 23 injections intradermiques réparties sur toute la région douloureuse et tuméfiée.

La douleur cède aussitôt et définitivement. L'œdème s'atténue. Et le lendemain notre malade, si l'on peut parler de malade en l'occurrence, peut recommencer à se livrer aux joies du ski.

OBSERVATION N° 10

Due à l'obligeance de M. le Docteur Touraine

M. A... André, ébéniste, présente un *zona* du deuxième nerf intercostal et du Brachial cutané interne gauche. L'éruption est particulièrement fournie jusqu'à 4 travers de doigt du dessus du coude. A la pression, on note une légère hypoesthésie au niveau des placards éruptifs. Le malade ressent une douleur thoracique intense et il ne peut pas fermer l'œil. Le 3 novembre, troisième jour de la maladie, nous répartissons 3/4 de cc. d'une solution contenant 0 mgr. 5 d'Histamine par cc. en 10 injections intradermiques dont plusieurs en dehors des placards. Le résultat est médiocre. Les douleurs s'atténuent de midi à 17 heures et reprennent alors aussi vives qu'auparavant. La nuit est mauvaise et le malade est obligé de prendre des hypnotiques pour pouvoir reposer un peu. Le lendemain, deuxième séance avec la même

dose que la veille. Mais nous pratiquons les injections sur les placards eux-mêmes. La douleur s'atténue au bout d'un quart d'heure, réapparaît vers 17 heures, mais moins violente.

Le 11 novembre, nouvelle séance. Une demi-heure après la douleur disparaît à peu près complètement et ne réapparaît moins vive que vers 22 heures. La nuit est bien meilleure que les précédentes, le malade n'étant réveillé qu'une fois et se rendormant spontanément. Le 12 novembre, on continue le même traitement. Les douleurs disparaissent à peu près totalement. On revoit le malade le 15 novembre. Les douleurs ont disparu. L'éruption zonateuse est en voie de dessiccation. Le 18 novembre, la guérison s'est maintenue. Les douleurs n'ont pas réapparu.

OBSERVATION N° 11

Due à l'obligeance de M. le Docteur Touraine

M. V... Paul, âgé de 35 ans, a présenté vers la fin mars 1937 un *zona ophtalmique* typique. Il avait débuté par de petites brûlures dans la région frontale gauche. Le lendemain s'était continuée une éruption typique de la moitié gauche du front débordant sur le cuir chevelu. Au niveau de l'œil, éléments typiques. Perte de la sensibilité au niveau de l'éruption. Douleurs intenses dans toute la région. 15 injections intraveineuses d'eau d'Uriage n'abrègent pas l'évolution de ce zona et ne suppriment pas les douleurs. Le malade sort un mois plus tard en pleine période de dessiccation et après disparition des douleurs. Au début de juin, reprise des douleurs. On pratique 10 séances quotidiennes injectant chaque jour 1 cc. d'Histamine dans le derme de la région douloureuse. Les douleurs disparaissent complètement. Mais deux mois plus tard nouvelle poussée douloureuse qui cède à une nouvelle série d'Histamine. Enfin, le 17 novembre, nous revoyons le malade pour reprise des douleurs-type de brûlures. Nous refaisons 7 séances d'Histamine au bout desquelles le sujet part guéri. Deux mois après les douleurs n'ont pas réapparu.

OBSERVATION N° 12

M. B... Robert, âgé de 38 ans, présente un zona du plexus cervical superficiel avec éruption typique et douleurs particulièrement violentes empêchant tout sommeil. Une première séance d'Histamine en injections intradermiques amène un soulagement passager mais les séances qui suivent n'apportent aucune amélioration et après la dixième séance on interrompt le traitement.

OBSERVATION N° 13

Mme N..., 30 ans, présente un *zona intercostal droit* particulièrement intense depuis le 11 décembre.

L'éruption est très fournie. Les douleurs sont très violentes entraînant de l'insomnie pendant deux nuits. On note l'existence de ganglions axillaires. Nous pratiquons le 14 décembre une première séance d'injections intradermiques d'Histamine. Les douleurs s'atténuent. La malade dort bien. Nous faisons une deuxième, troisième, quatrième et cinquième séances au cours desquelles l'amélioration se poursuit, si bien qu'après la cinquième séance il ne persiste plus qu'un léger prurit et que l'éruption est en voie de dessiccation.

OBSERVATION N° 14

Due à l'obligeance de M. le Docteur Touraine

M. Ch..., 59 ans, présente un *zona cervico-thoracique droit*. Après 3 séances de traitement par l'Histamine en injections intradermiques les douleurs se sont atténuées et le malade est un peu soulagé. L'amélioration se poursuit jusqu'à la huitième séance, après laquelle le traitement se montre inefficace, ne faisant pas disparaître les quelques douleurs qui persistent.

OBSERVATION N° 15

M. C... Jean, âgé de 65 ans, présente un *zona dorsal gauche* datant de deux mois. On pratique quatre séances d'Histamine en injections intradermiques et l'on constate une nette amélioration. Les douleurs qui n'avaient jamais cessé ont complètement disparu.

OBSERVATION N° 16 (*personnelle*)

M. V... Maurice, présente un *prurit anal*, très vif, mais qui n'entraîne pas d'insomnie. L'analyse des selles ne montre aucun parasite et ces selles ne sont pas acides. Il n'y a pas d'hémorroïdes. Le 10 novembre on commence une série d'injections intradermiques d'Histamine. Dès la deuxième séance, on constate une grosse amélioration. Après la sixième séance le prurit a disparu et nous ne revoyons le malade

qu'un mois plus tard, car son prurit a repris. Nous faisons de nouveau 10 séances quotidiennes d'Histamine et le prurit disparaît complètement pour ne plus revenir.

Cette observation est intéressante, car elle montre qu'il faut prolonger le traitement pendant quelques jours après la cessation du prurit.

OBSERVATION N° 17

Due à l'obligeance de M. le Docteur Touraine

Mme T..., âgée de 22 ans, présente un prurit vulvaire localisé au Mont de Vénus. Nous voyons la malade après échec de toutes les autres thérapeutiques. La première séance d'injections intradermiques d'Histamine que nous pratiquons entraîne une grosse amélioration ; la malade peut dormir pour la première fois depuis 25 jours. Le lendemain, nouvelle séance, qui amène la disparition du prurit dans les deux jours qui suivent. On pratique une troisième, une quatrième et une cinquième séances. Le succès se maintient et la malade part guérie. Nous la revoyons deux mois après. Le prurit n'a pas réapparu.

OBSERVATION N° 18

Due à l'obligeance de M. le Docteur Touraine

Mme D..., 34 ans, présente un prurit ano-vulvaire après eczématisation des grandes lèvres, de la région péri-anale et de la face interne des cuisses. Le prurit péri-anal avait cédé au traitement des hémorroïdes qui en étaient la cause mais avait réapparu. Le traitement local du prurit vulvaire par les pommades et le cristal violet n'a donné aucun résultat. Le 25 novembre, on pratique une première séance d'Histamine qui permet à la malade de dormir alors qu'elle présentait depuis quelque temps une insomnie complète.

Les deuxième, troisième et quatrième séances accentuent ces améliorations. A la cinquième séance, le prurit péri-anal a complètement disparu. On fait alors les injections intradermiques dans la région clitoridienne et au niveau des grandes lèvres. En cinq séances, le prurit diminue considérablement et disparaît après la septième. On revoit la malade quinze jours plus tard. Le prurit n'a pas réapparu.

OBSERVATION N° 19

Due à l'obligeance de M. le Docteur Touraine

Mme V..., 26 ans, présente un *lichen linéaire* zoniforme du Membre Supérieur gauche avec *Prurit* très vif à maximum nocturne. C'est dans l'intention de lutter contre ce dernier que nous commençons le 10 novembre un traitement à l'Histamine en injections intradermiques. La première séance entraîne une diminution très nette du prurit nocturne, celui-ci ne durant qu'une heure alors qu'il persistait 3 à 4 heures auparavant. Les deuxième et troisième séances réduisent encore la durée de ce prurit nocturne qui ne dure plus qu'un quart d'heure. Les quatrième et cinquième séances accentuent l'amélioration. Après la sixième séance, fait important, on constate une atténuation de l'éruption. Après la septième séance, le prurit a totalement disparu. On revoit la malade 10 jours plus tard et l'on constate une guérison complète tant du prurit que du lichen.

Cette observation est intéressante par suite de cette disparition du lichen.

OBSERVATION N° 20

Due à l'obligeance de M. le Docteur Touraine

M. P..., présente un *eczéma torpide* généralisé. Cet eczéma remontant à 4 mois environ, fut généralisé dès son apparition mais il prédomine actuellement aux Membres Supérieurs, aux mains en particulier. Malgré l'absence de toute poussée aiguë le malade est en proie à un prurit intense l'obligeant à se gratter continuellement mais n'entraînant pas d'insomnie. Le dosage d'urée dans le sang montre le taux normal de 0,33. Nous pratiquons une première séance de 15 injections intradermiques d'Histamine au niveau de la face antérieure des cuisses. Le prurit diminue passagèrement. Les trois jours suivants, nous poursuivons le même traitement et celui-ci est couronné de succès puisque après la quatrième séance le prurit a complètement disparu. Cinq jours plus tard le prurit n'a pas réapparu mais l'éruption est restée inchangée.

OBSERVATION N° 21

M. D... Marcel, présente un *eczéma* généralisé qui a guéri mais récidivé. L'éruption qui prédomine à la face, à la partie supérieure du tronc, aux cuisses est en voie de disparition mais le malade se plaint d'un prurit très vif qui n'a pas cédé malgré le régime lacto-

végétarien, les diurétiques, l'hyposulfite de soude, l'auto-hémothérapie. Le 7 novembre, la première séance d'Histamine ne produit aucun effet. De même, la deuxième séance n'entraîne aucune amélioration. Par contre, la troisième séance si elle n'a aucune action sur l'éruption, détermine une légère atténuation du prurit.

Cette atténuation devient plus marquée après la cinquième séance. Après la sixième séance, le prurit a disparu sauf au pied, mais l'éruption est inchangée. Une septième et une huitième séances sont pratiquées. Le malade sort, le prurit ayant complètement cessé. Quatre jours après il n'a pas réapparu.

Les deux observations qui précèdent montrent l'action très nette de l'Histamine sur le prurit mais montrent aussi que cette substance est sans aucun effet sur l'éruption eczémateuse proprement dite.

II. — L'HISTAMINE DANS LES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES

OBSERVATION N° 22

La malade, Mlle G... Gabrielle, âgée de 23 ans, est entrée dans le service du Docteur René Bénard, à Laennec, en juillet 1936 pour des crises d'Asthme. Cet asthme a débuté à l'âge de 16 ans au moment de la puberté. La première crise eut lieu dans un préventorium où était hospitalisée la malade pour des signes nets d'imprégnation tuberculeuse sans bacilles dans les crachats et avec radios négatives. Le caractère nocturne de cette première crise fut bien noté par la malade mais le diagnostic d'Asthme ne fut pas porté. Depuis cette époque les crises se sont renouvelées, survenant isolément avec une périodicité de 8 à 15 jours. Pendant toute sa seizième année la malade eut de nombreuses crises surtout juste avant ses règles.

L'on pratique alors une adénoïdectomie qui entraîne une amélioration de son état. En effet, les crises d'Asthme furent assez rares durant les dix-septième, dix-huitième et dix-neuvième années et la malade ne présente que de simples phénomènes bronchitiques chaque hiver, épisodes non fébriles durant une ou deux semaines, s'accompagnant de dyspnée intense avec respiration sifflante mais sans expectoration. Les crises d'Asthme réapparaissent à l'âge de 20 ans. Crises très intenses, répétées, précédées quelques jours avant leur apparition de lassitude et de petits phénomènes dyspnéiques nocturnes. Les crises, au début, survenaient vers 9 heures du soir puis peu à peu, leur horaire devint plus tardif et actuellement c'est surtout vers 4 heures du matin que la malade est réveillée par sa crise.

Le début de la crise est marqué par une quinte de toux ; la malade est gênée pour respirer, s'assied sur son lit pour ne pas étouffer. Et l'accès se termine par une expectoration caractéristique avec éosinophilie. L'évatmine calme mal l'accès et n'a aucune action sur l'état de crise proprement dit. Elle n'empêche pas non plus la persistance entre les crises d'une dyspnée asthmatiforme s'accroissant au moindre effort. Ce qui est à remarquer c'est que la malade présente des modifications endocrino-sympathiques nettes : petit goitre diffus, tachycardie, léger tremblement très fin, ébauche de syndrome de Claude Bernard Horner (inégalité pupillaire avec myosis gauche. Réflexe pilo-moteur très diminué. Il convient, en outre, de remarquer l'augmentation de fréquence des accès dans les périodes qui précèdent immédiatement les règles. Dans les antécédents de cette malade on ne relève rien de notable. En particulier, pas d'équivalents, coryza spasmodique, urticaire, eczéma).

A l'examen, aucun signe évident de lésion bacillaire. La respiration est sifflante avec inspiration prolongée et quelques râles sibillants. Pas de bacilles dans les crachats qui par contre montrent une éosinophilie très nette au moment des crises. Le cœur et la tension artérielle sont normaux. Les réflexes tendineux et cutanés ne sont ni exagérés, ni abolis. Le foie n'est pas augmenté de volume. En somme, crises typiques d'asthme, sans périodicité nette, tendant à devenir, de plus en plus fréquentes, laissant dans leur intervalle une dyspnée asthmatiforme très gênante. De nombreux médicaments furent essayés. On tenta de modifier le terrain et on améliora nettement son hyperthyroïdie par la Dirodotyrosine, le Lugol, la radiothérapie. Contre son asthme furent employés l'Évatmine, la Surparine, l'Ephédrine, le sérum de Heckel, l'autohémothérapie. Aucune de ces thérapeutiques n'a donné d'amélioration. Au début novembre, nous commençons un traitement à l'Histamine en injections intradermiques. Pendant 20 jours quotidiennement, nous avons pratiqué sur la face antéro-interne du bras de 15 à 20 injections intradermiques répartissant ainsi sur une large surface cutanée, des doses d'Histamine allant de 0 mgr. 10 à 0 mgr. 30. Ces doses, relativement minimes nous ont paru nécessaires, car une ou deux séances où nous avons injecté 0 mgr. 30 avaient déterminé un accès asthmatique. Ce traitement a été couronné de succès. Pendant les 20 jours de traitement la malade n'a présenté qu'un accès et tout au début. Depuis plus d'un an que ce traitement est terminé, la malade n'a eu un accès que ces jours derniers, accès qui n'a pas récidivé.

OBSERVATION N° 23 (*personnelle*)

M. Ch..., 65 ans, présente depuis dix ans des bronchites récidivant chaque hiver. Depuis trois ans est apparu un *asthme bronchique* dont les crises sont devenues de plus en plus fréquentes et intenses et qui l'ont fait rentrer à l'hôpital. Ces crises surviennent généralement vers la fin de la nuit ou de très bon matin. A l'examen, emphysème net. Pas de lésions pulmonaires parenchymateuse. Le cœur est normal. La tension artérielle à 14.8. Le 5 décembre on lui commence une série d'injections intradermiques d'Histamine à la dose de 1/4 de mmgr. par séance. La première séance ne donne lieu à aucune réaction générale. Mais dès le lendemain, comme si le malade était sensibilisé, on observe une réaction générale assez intense : bouffées de chaleur, congestion et rougeur du visage, légère augmentation de la dyspnée. Chute à 12.6 de la tension artérielle. Les jours suivants, cette réaction générale s'atténue peu à peu en même temps que survient une amélioration nette. Les crises s'espacent, la dyspnée entre les crises disparaît et après 15 séances on peut considérer le malade comme momentanément guéri.

OBSERVATION N° 24 (*personnelle*)

Mme V..., âgée de 40 ans, bronchitique depuis de nombreuses années présente depuis deux ans des crises asthmatiformes alternant avec des crises urticariennes. A l'examen, signes de bronchite chronique. Le cœur est normal. La tension artérielle est à 13.8.

On commence fin novembre une série d'injections intradermiques d'Histamine. La réaction cutanée est intense : les réactions générales se bornent à une congestion marquée du visage, du cou et de la partie supérieure du tronc, à un serrement des tempes, à une sensation de chaleur intense. La tension artérielle baisse à 12.7. Les jours suivants même réaction avec pourtant à la troisième séance déclenchement d'une crise d'asthme par suite de l'emploi d'une trop forte dose (1/2 mmgr). Pendant toute la durée du traitement la malade ne présente que la crise d'Asthme citée plus haut et depuis la fin de ce traitement qui comporte 20 séances quotidiennes la malade ne présente que de temps à autres un peu de dyspnée asthmatiforme.

OBSERVATION N° 25 (*personnelle*)

Mlle S..., âgée de 60 ans, présente depuis le début de 1933 des crises d'*Asthme*. Celles-ci se répètent assez fréquemment et assez régulièrement survenant à peu près chaque mois. L'accès se produisait

tantôt vers 5 heures du soir, tantôt à 2 heures du matin. Depuis mars 1936 les accès n'ont plus d'horaire fixe et surviennent souvent à l'occasion d'un effort. Ces accès sont précédés de prodromes : coryza, spasmodique, toux puis la crise éclate, durant environ 2 heures et demie s'accompagnant de transpiration sur tout le corps, de cyanose des extrémités et aboutissant au rejet de crachats éosinophiliques. De nombreux traitements ont été pratiqués. Les abcès de fixation à la térébenthine calment bien la malade mais les crises reprennent dès que l'abcès guérit. Digitaline, évatmine, Parathyrome n'ont donné aucun résultat. Par contre, l'Histaminothérapie a entraîné la disparition des crises.

L'on a pratiqué 25 séances quotidiennes répartissant des doses de 0 mgr. 10 à 0 mgr. 25 en 15 injections intradermiques au niveau de l'épigastre. Il ne persiste après ce traitement qu'une légère dyspnée à l'effort.

OBSERVATION N° 26 (personnelle)

Mme B..., âgée de 67 ans, est asthmatique depuis l'âge de 29 ans. L'adrénaline seule ou associée, l'éphédrine calment assez bien l'accès mais n'agissent pas sur l'état de crise. Il s'agit d'ailleurs d'un Asthme intriqué et la malade présente des signes nets d'emphysème et de sclérose pulmonaire. Mais il n'y a aucun signe d'atteinte cardiaque. Là encore le traitement histaminique a donné d'assez bons résultats, amenant la disparition des crises mais laissant persister un degré assez important de dyspnée.

OBSERVATION N° 27 (personnelle)

Mme P., âgée de 33 ans, est une grande asthmatique depuis huit ans. Ses crises d'asthme très fréquentes entraînent une insomnie particulièrement marquée. Cette malade a été traitée sans succès par diverses méthodes de désensibilisation (magnésie Hyposulfite, peptone, Autohémothérapie) et par les ondes courtes. Nous pratiquons chaque jour à la face antéro-interne du bras une quinzaine d'injections intradermiques répartissant ainsi une dose d'1/4 mgr. d'Histamine. Réaction très belle à chaque séance. Amélioration légère à la deuxième séance, très nette après la cinquième. Guérison après la dix-huitième séance.

OBSERVATION N° 28

Due à l'obligeance de ma collègue, Mlle Candau

M. C..., âgé de 42 ans, présente depuis une quinzaine d'années des crises d'Asthme typique. Il s'agit d'un Asthme allergique sans aucun signe de bronchite ou d'emphysème. Les crises sont fréquentes, surviennent la nuit, durent de deux à trois heures et entraînent naturellement une insomnie pénible.

L'accès est précédé de prodromes : coryza, légère dyspnée, hyperesthésie cutanée, puis survient la crise, avec tous ses caractères habituels, crise qui se termine par une expectoration caractéristique contenant des cellules éosinophiles. De plus, il existe chez ce malade un déséquilibre du système neuro-végétatif qui au lieu de se faire dans le sens de l'hypervagotonie, comme c'est le cas le plus fréquent se fait dans le sens de la sympathycotonie. Il résulte de cela que le sujet non seulement n'est pas soulagé par l'adrénaline mais encore qu'il y est intolérant. De même l'éphédrine, le sérum de Heckel, l'autohémothérapie n'ont donné aucun résultat. Nous nous adressons alors à l'Histaminothérapie, et au lieu d'utiliser la méthode des injections intradermiques, nous employons la méthode par scarification. Nous traçons avec la pointe d'une aiguille plusieurs traits sur la peau sans la faire saigner. Nous réalisons ainsi une espèce de quadrillage et nous appliquons alors le tiers ou la moitié d'une ampoule de bichlorhydrate d'Histamine. Nous frottons avec un tampon d'ouate, pour faciliter la pénétration. Nous obtenons ainsi une très belle triade réactionnelle. Après 12 séances quotidiennes le malade se déclare enchanté du résultat obtenu. Il n'a plus de crises et a recouvré complètement le sommeil. Nous avons terminé le traitement depuis trop peu de temps pour affirmer une guérison définitive, mais nous pouvons néanmoins considérer ce cas comme un gros succès.

OBSERVATION N° 29

Prise dans le service du Docteur René Bénard, à Laennec

M. C... Charles, âgé de 51 ans, présente depuis la guerre des crises d'Asthme qui l'ont, par leur fréquence, et leur répétition obligé à cesser en 1931 son travail d'infirmier. Il s'agit actuellement d'un Asthme intriqué. En effet, à l'Asthme s'ajoute une sclérose pulmonaire avec des signes d'emphysème et de bronchite. De plus, on note un certain degré de défaillance cardiaque. A l'examen Submatité des deux som-

rets. Inspiration ronflante. Sibilances expiratoires dans toute la hauteur des deux champs pulmonaires. Râles sous-crépitaux disséminés. Cyanose, dyspnée, gros foie. Cœur insuffisant sans lésions artificielles. Pas de bacilles dans les crachats. A la radio, sommets gris, homogènes. Hiles accentués. Mobilité diaphragmatique diminuée. Augmentation de volume du cœur droit. Opacité de la portion descendante de l'aorte. En oblique, saillie du ventricule gauche. En résumé : asthme avec signes de sclérose pulmonaire et de défaillance cardiaque. L'évâtmine calme bien l'accès mais n'agit pas sur l'état de crise. Nous essayons un traitement à l'Histamine que nous interrompons après 20 séances, n'ayant obtenu aucune amélioration et nous mettons le malade à l'ouabaine.

OBSERVATION N° 30

Prise dans le service du Docteur René Bénard

Elle est assez analogue à la précédente. Il s'agit, en effet, d'une *asthmaticque* de longue date, Mme P..., âgée de 53 ans, qui outre ses crises d'Asthme présente des signes de bronchite généralisée et d'insuffisance myocardique. Entre les crises persistantes d'une dyspnée s'exagérant au moindre effort. Chez cette malade, les fumigations, l'évâtmine, l'éphédrine calment l'accès mais n'empêchent pas les récurrences. Nous avons essayé l'Histaminothérapie et là encore nous avons enregistré un échec.

OBSERVATION N° 31 (personnelle)

M. M..., âgé de 24 ans, présente depuis l'âge de 14 ans des crises d'Asthme dont la fréquence s'exagère au printemps, au moment de la floraison des graminées. Il s'agit d'Asthme pur sans aucun signe de bronchite ni d'emphysème, véritable asthme anaphylactique. Nous pouvions penser dès l'abord que l'Histaminothérapie nous donnerait de bons résultats chez ce malade. En effet, nous avons obtenu une véritable désensibilisation par l'emploi de doses minimes d'une solution de bichlorhydrate d'Histamine contenant 1/2 mgr. par cc. Nous avons appliqué chez lui la méthode de scarification préconisée par Stahl et Masson. Et après 15 séances quotidiennes, le sujet ne présentait plus ni crise, ni aucun phénomène dyspnéique.

OBSERVATION N° 32 (personnelle)

Mlle G..., âgée de 23 ans, présente depuis le moment de sa puberté des crises d'Asthme relativement peu fréquentes mais qui alternent assez régulièrement avec des poussées d'eczéma très prurigineux. C'est

cet eczéma qui l'amène à consulter. Et devant cette notion de manifestations allergiques, nous décidons d'essayer l'Histaminothérapie.

Nous avons obtenu d'assez bons résultats puisque 12 séances quotidiennes d'injections intradermiques d'Histamine amenèrent la cessation du prurit, l'atténuation de l'éruption et la disparition des crises d'Asthme.

OBSERVATION N° 33 (personnelle)

Il s'agit là d'une *asthmatique*, Mlle C..., âgée de 28 ans, Asthmatique depuis une dizaine d'années, ne présentant aucun signe de bronchite chronique ou de sclérose pulmonaire, mais atteinte d'un déséquilibre endocrinien à type d'insuffisance ovarienne (règles irrégulières, très peu abondantes et douloureuses), elle présente depuis huit mois environ, chaque fois qu'elle prend de l'aspirine ou un médicament en contenant une poussée d'*œdème de Quincke*. Aucune méthode de désensibilisation n'a donné de résultat. Nous voyons donc cette malade avec un œdème de Quincke caractéristique apparu le matin même. Aussitôt, nous pratiquons 16 injections intradermiques de bichlorhydrate d'Histamine. Dès cette première séance la malade observe une diminution considérable de son œdème. La nuit suivante elle présente une crise d'Asthme mais beaucoup plus atténuée qu'à l'ordinaire. Aussi poursuivons-nous le traitement entrepris. Après la troisième séance, disparition totale de l'œdème de Quincke. A la huitième séance, grosse amélioration de l'Asthme dont les crises cessent au bout de 14 séances.

OBSERVATION N° 34

Prise dans le service du Docteur René Bénard

Mlle L..., âgée de 25 ans, entre dans le service pour une hydrodernite du creux de l'aisselle. Elle présente de plus depuis la veille des *poussées d'urticaires*. Deux jours après son entrée, l'urticaire ne disparaissant pas, nous pratiquons une première séance de 18 injections intradermiques à la face antérieure du bras gauche. La triade réactionnelle est intense mais non prurigineuse. La réaction générale est normale. Le lendemain la malade nous dit qu'elle n'a eu qu'une poussée d'urticaire depuis la veille. Nous poursuivons le traitement, la deuxième séance accentue l'amélioration obtenue et la malade ne présente plus aucune poussée après la troisième séance.

OBSERVATION N° 35

Due à l'obligeance de M. le Docteur Touraine

Mlle D... Marcelle, présente un *herpès récidivant* de la lèvre inférieure. C'est en quatre mois la troisième poussée qu'elle présente. Deux séances d'Histamine au niveau du placard entraînent une grosse amélioration. A la quatrième séance l'herpès est guéri. Depuis deux mois la malade n'a pas eu de nouvelle poussée.

CONCLUSIONS

I. — L'Histamine, base aminée que l'on peut obtenir synthétiquement, dérive de l'histidine par décarboxylation de celle-ci sous l'influence de nombreux facteurs.

II. — Son action pharmacodynamique est des plus variées.

L'Histamine excite la fibre lisse, entraîne une augmentation de l'activité glandulaire, provoquant une hyper-sécrétion des glandes gastrique, lacrymales, bronchiques, salivaires, intestinales et pancréatique.

Elle exerce une action importante sur la circulation sanguine et plus particulièrement sur la circulation périphérique, cette action se traduisant par une dilatation des capillaires et une contraction des artères et artérioles.

Sous l'influence de l'Histamine le métabolisme général est perturbé : augmentation de la glycémie, diminution du Cl sanguin, abaissement passager du cholestérol.

III. — L'Histamine détermine au niveau de la peau une triade réactionnelle (rougeur locale, érythème réflexe, boule d'œdème) dite triade de Lewis et a un effet analgésique très net sur les téguments. Cette action analgésique de l'Histamine se manifeste également au niveau des tissus plus profonds : muscles et articulations.

IV. — L'Histamine est par ailleurs une base toxique et à ce titre elle joue un rôle considérable en pathologie.

Elle intervient dans la production des syndromes d'intoxication digestive (Loeper).

Ce rôle de l'intoxication histaminique est encore probable dans certains œdèmes chez les rénaux et les hépatiques.

Enfin de nombreux faits permettent sinon d'affirmer d'une façon certaine, du moins de présumer avec grandes

chances de probabilités que la libération d'Histamine est à la base du choc anaphylactique et de maladies allergiques telles que l'asthme et l'urticaire.

V. — En thérapeutique on utilisera particulièrement l'Histamine dans le traitement de la douleur. Elle se comporte en effet comme un agent antalgique remarquable contre :

- a) les douleurs d'origine rhumatismale ;
- b) les algies séquelles de traumatismes ;
- c) les douleurs zonateuses et post-zonateuses.

En outre, elle constitue un médicament précieux dans le traitement symptomatique du Prurit.

VI. — Plus récemment, l'Histamine a été introduite dans la thérapeutique des manifestations allergiques : asthme, urticaire, œdème de Quincke, migraine. Les résultats obtenus, s'ils sont moins brillants que dans le traitement de la douleur, n'en restent pas moins très intéressants. Si la désensibilisation qu'on observe dans ces cas apparaît assez rarement comme définitive, sa durée est pourtant suffisamment importante pour que cette indication du médicament soit retenue.

VII. — L'Histamine constitue donc une substance extrêmement intéressante au point de vue physiologique en même temps qu'elle constitue un agent thérapeutique précieux non seulement contre la douleur, mais encore dans l'asthme, l'urticaire et de manière générale les affections de nature allergique.

Vu : Le Doyen,
TUFFENEAU.

Vu : Le Président,
BEAUDOUIN

Vu et permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris

G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ARONSON. — *Berl. Klin. Wochenschr.* 1912, Vol. 49, p. 642.
- ARON (Emile). — Etude physio-clinique des injections intra-dermiques. *Presse Médicale*, n° 56, 14 juillet 1937.
- BERTHELOT et BERTRAND. — Isolement d'un microbe capable de produire de la B imidazoléthylamine aux dépens de l'histidine. *C.R. Soc. Ac. Sc.* 1912, Vol. 154.
- BEHREND (H.). — Zur technic und indikationstellung der histamin iontophorese. *Deutsch Med. Wschr.* 1933, n° 59.
- BETTMANN. — Verbesserung der histamin iontophorese, etc. *Med.Klin.* n° 29, 10 février 1933.
- Experimentelle und klinisch neue erfahrungen mit der histamin, etc. *Munchen Med. Wschr.* 6 janvier 1933.
- Neue wege der histamin bechändlung. *Deutsch Med. Wschr.* 1932, n° 26.
- BARGER et DALE. — The water soluble active principle of ergot. *Journal of Physio.* 1909, Vol. LXXVII, p. 38.
- BEST, DALE, DUDLEY, THORPE. — The nature of the vaso-dilator constituents of certain tissue extracts. *Journ. of Physio.* 1927, n° 62.
- BIEDL et KRAUS. — Kriteriens der anaphylactischen vergiftung. *Deutsch Med. Wschr.* 1911, Vol. 37, p. 1300.
- BINET et Mlle MARQUIS. — La destruction de l'histamine par le poumon. *Soc. de Biol.* 30 mars 1935.
- BISSET (A.A.) et WOODMANSEY. — Histamine in Rheumatism. *Lancet*, 1933, p. 1018.
- BURKARDT. — Histaminwirkung bei arthropathien. *Therapie d. Gegenwart*, 1932, p. 199.
- CAIN. — Le traitement du prurit anal par les injections intra-dermiques d'histamine. *Presse Médicale*, 3 novembre 1937.
- CARNOT, KOSKOWSKY et LIBERT. — Influence de l'histamine sur la sécrétion des sucs chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.* 1922, Vol. 86.

- CRAPS et ALECHINSKY. — L'ionisation à l'histamine ; son emploi en thérapeutique. *Soc. Cl. Hôp. Bruxelles*, 3 avril 1933. ⁵
- Sur l'action anti-prurigineuse de l'histamine. *Bruxelles Médical*, n° 27, 1934.
- COSTE et FAUVET. — Le forage médical de la hanche. *Presse Méd.*, 11 Déc. 1935.
- COSTE et MANDE. — Les injections para-articulaires d'histamine dans le traitement de la coxarthrie. *Med. Interna. Illus.*, n° 1, Janvier 1937.
- DALE et LAIDLAW. — The physiological action of B imidazolethylamine. *Journ. of Physiol.* 1910, Vol. 41.
- DALE et RICHARDS. — The vasodilator action of histamine and of some other substances. *Journ. of Physiol.* 1918, Vol. 52.
- DELHERM et GAJDOS. — L'Histamine, Paris. *Vigot Frères*, 1935.
- DEUTSCH. — Histamin zur therapie rhumatisches ekrankungen. *Med. Klin.* 1931, n° 41.
- Zur behandlung von schmerzen mit histamin. *Deutsch med. Wschr.* 1932, n° 21.
- Histamin iontophorese. *Zschr.F.; Physic. Therapic*, 1933, Vol.44.
- DZINICH. — Traitement des états allergiques par l'histamine. *Klinischer Wschr.* 9 novembre 1935.
- FELDBERG et SCHLEF. — Histamin. *Berlin Springer*, 1930.
- FIESSINGER et GAJDOS. — Urticaire et Histamine. *Vigot*, 1937.
- FRIEDLANDER et PETOW. — Migrane und behandlung mit histamin. *Med. Klin.* n° 39, 1927.
- GAJDOS (A.). — La réactogénothérapie de l'urticaire récidivante. *Journal des Praticiens*, 1934, n° 32.
- Peut-on désensibiliser à l'histamine ? *Progr.Méd.* n° 5, 1937.
- GAJDOS (Mme). — L'ionisation à l'histamine dans le traitement des maladies rhumatismales. *Bull. Soc. électro. radio.*, 1932.
- GUGGENHEIM. — Les amines biologiques. Paris, *Baillière*, 1934.
- JACCHIA (Paolo). — Sostanze adazione istaminosimile e istamina nella terapia delle poliartriti acuti. *Fracastoro*, sept. 1931.
- Istamina nelle terapeutica della mallattie reumatiche. *Minerva medica*, 1932, n° 51.
- JACQUELIN. — Asthme et histamine. *Progr. Méd.*, 1937, n° 5.

- JOLTRAIN. — Urticaire et histamine. *Progr. méd.* 1937, n° 5.
— États anaphylactiques et Histamine. *Revue de Patho. Comparée*,
Juillet 1937.
- LAQUEUR. — Erfahrungen mit der histamin iontophorese. *Zsch. f. Physik therapie.* 1932, vol. 43.
- LEWIS et GRANT. — Vascular reaction of the skin to injury. *Hearth*, 1924, n° 11.
- LOEPER, LESURE, MOUGEOT. — Les imidazols de quelques aliments. *Soc. de Biol.*, 1935, 119, 173.
- LOEPER, PERRAULT et LESURE. — Imidazolémie d'origine parentérale. *Soc. de Biol.* 1934, 117, 433.
- MAHOUDEAU. — L'histamine dans les syndromes intestinaux. *Progr. méd.* 1937, n° 5.
- MANWARING, HOSEPIAN, O'NEILL et MOY. — Hepatic anaphylatoxin *Journ. of Immunolog.* Vol. 10, 1925.
- PERLES. — L'emploi des injections intra-dermiques d'histamine dans la thérapeutique des rhumatismes. *Pragr. Méd.* 1937, n° 5.
- PERRAULT. — L'histamine, sa constitution, ses origines, son action. *Progr. Méd.* 1937, n° 5.
- PIQUET. — Asthme et histamine. *Thèse*, Strasbourg, 1934.
- RAMIREZ et GEORGE. — A contribution to the etiology of asthma. *Med. Journ. et Rec.* 119, 1924.
- ROUSSY et MOSINGER. — La réaction cutanée locale à l'histamine. *Presse Méd.* 1933, p. 665.
— Sur l'influence de certains facteurs locaux dans la réaction cutanée à l'histamine. *C. R. Soc. Biol.* 1932, p. 27, 635.
- RUHMANN. — Die örtliche histamin Einwirkung bei muskel Rheumatismus. *Munchen Med. Wschr.* 1931, n° 52.
- RUZNYACK, KARADY et SZABO. — Die Rolle der Histamin in der hetero-proteinotherapie. *Arch. fur Klin. chirurg.* 1936, vol. 187.
- SCHENCK. — *Münch. med. Wschr.* 1933, p. 223.
- SPINELLI. — Démonstration de la mise en liberté de substances type histamine, du poumon isolé du cobaye en choc anaphylactique *Soc. de Microbiologia*, 1932, 26 octobre.
- STAHL et MASSON. — Histamine et dyspnée asthmatiforme. *C. R. Soc. Biol.* Strasbourg, 1932.
- TINEL et UNGAR. — Libération des substances H dans les états de choc. *Biol.* 1935, p. 118, 1148.

- THIBERGE. — Histamin in asthma. *New Orleans Med. Jour.* juillet 1932.
- TOURAINE, SOULIGNAC et PICQUART. — Traitement des algies du zona par l'histamine. *Soc. Franç. Dermato-Syphiligraphie*, 1937, n° 2.
- TRUMPP. — Neue Behandlung des Muskelschmerzen, etc. *Münch. Med. Wschr.* 1931, 30 octobre.
- UNGAR. — Recherches sur le choc anaphylactique. *Journ. de Physiol. et Pathol. Générales*, 1936, n° 1.
- WEISSENBACH et PERLES. — Les injections intra-dermiques d'histamine dans le traitement de la douleur et de la contracture au cours des rhumatismes aigus et chroniques. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 24 avril 1936.
- ZWILING. — L'Histaminémie et l'Histamine en thérapeutique. *Thèse*, Strasbourg, 1937.

